

THESIS

MUNICH

1968

SCHÄDELMISSBILDUNGEN VON 1959 BIS 1966
IN BAYERN

Bernward Brummer

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DEM INSTITUT FÜR ANTHROPOLOGIE UND HUMANGENETIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Vorstand: Prof.Dr.Dr.K.SALLER

SCHÄDELMISSBILDUNGEN
VON 1959 BIS 1966
IN BAYERN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnmedizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Bernward Brummer
aus Augsburg

München 1968

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Prof.Dr.Dr.K.SALLER
Korreferent:	Prof.Dr.Dr.J.HEISS
Dekan:	Prof.Dr.F.HOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 18.6.1968

MEINER FRAU GEWIDMET

G L I E D E R U N G

	Seite
A) Einleitung	1
B) Literarischer Teil	2
I. Anatomische Grundlagen	2
II. Allgemeine Pathologie der Schädelmißbildungen	5
III. Das Bild der einzelnen Schädelmißbildungen und Möglichkeiten ihrer Entstehung	14
C) Eigene Untersuchungen	35
I. Überblick über das Untersuchungsgut und Aufteilung desselben nach dem Geschlecht	35
II. Aufteilung nach den Regierungsbezirken Bayerns	38
III. Untersuchungen über den Einfluß des Alters der Mutter und der Geburtenreihenfolge	41
IV. Die Verteilung der AHMT - Fälle auf die einzelnen Monate	47
V. Die AHMT - Mißbildungen lediger Mütter	48
VI. Die Totgeburten	51
VII. Die Begleitmißbildungen	52
VIII. Blutsverwandtschaft	54
IX. Die Zwillingsgeburten	54
X. Die jeweilige Anzahl der vier Schädelmißbildungen	54
XI. Möglicher Einfluß erblicher Faktoren	56
XII. Mögliche exogene Noxen und intramaterne Faktoren, welche ebenfalls als solche zu werten sind	59
D) Zusammenfassung	64
E) Literaturverzeichnis	68

A) Einleitung

Seit dem 1. Januar 1959 führt das Institut für Anthropologie und Humangenetik der Universität München in Bayern eine Erhebung über angeborene Mißbildungen bzw. Entwicklungsstörungen bei Kindern durch, die nach diesem Zeitpunkt geboren wurden. Als Unterlagen dafür dienen die Meldungen der Hebammen sowie direkte Meldungen von geburtshilflichen Kliniken, Kinderkliniken und Pathologischen Instituten. Mittels eines entsprechend ausgearbeiteten Fragebogens, der allen diesen Stellen zur Beantwortung zur Verfügung gestellt wurde, soll geprüft werden, ob die Häufigkeit von Mißbildungen in ihrem zeitlichen und räumlichen Auftreten Schwankungen unterliegt, und auf welche Ursachen gegebenenfalls solche Schwankungen zurückzuführen sind. Der Ausgangspunkt dieser Arbeit ist die Angabe über bestimmte Schädelmißbildungen in diesen Fragebogen mit der Anamnese der Eltern und des mißgebildeten Kindes. Mit ihr soll unter Berücksichtigung der in der Literatur beschriebenen Anschauungen über die Entstehung dieser Mißbildungen durch Umwelteinflüsse eine Untersuchung des vorliegenden Materials durchgeführt werden. Es wird unter kritischer Beurteilung der Angaben versucht, die Einwirkungen, welche möglicherweise für eine Entstehung der Schädelmißbildungen von Bedeutung sein können, zu überprüfen.

B) Literarischer Teil

I. Anatomische Grundlagen

Bei den Mißbildungen des Schädels, die in dieser Arbeit auf die Beeinflussung der Umwelt mit Hilfe der Anamnese der Eltern untersucht werden sollen, handelt es sich um Krankheitsbilder, die zum Teil schon im Altertum bekannt waren, über deren mannigfaltige Ursachen aber größtenteils immer noch Unklarheit herrscht, weshalb auch heute noch unsichere Spekulationen und Vermutungen darüber angestellt werden. Es soll hier die Ätiologie der Anenzephalie, der Hydrozephalie, der Mikrozephalie und der Turrizephalie untersucht werden. Es lassen sich Fälle beobachten, für deren Entstehung in der Anamnese der Mutter sich gerade in der Zeit der Gehirn- und Schädelentwicklung eventuelle Teratogene finden lassen, die aber, verglichen mit dem gleichen Krankheitsbild eines anderen Individuums in dessen und in der Anamnese seiner Mutter fehlen. Dies kann nun irreführend sein, andererseits aber eben auf die Mannigfaltigkeit der Faktoren hinweisen, welche ein und dasselbe Phänomen bewirken können.

Verschiedene Argumente sprechen dafür, von den vier genannten Mißbildungsformen, nur die Anenzephalie und die Mikrozephalie in die Reihe der Hemmungsbildungen einzuordnen. Die Hydrozephalie und die Turrizephalie imponieren nicht, als seien sie auf einer frühen Entwicklungsstufe zurückgebliebene Augenblickserscheinungen, sondern es scheint vielmehr, als seien sie durch irgendeine Beeinflussung in andere, noch mögliche, aber nicht der entwicklungsgeschichtlichen Norm entsprechende Bahnen abgelenkt worden. Zum besseren Verständnis der Möglichkeit einer Entwicklungshemmung oder Entwicklungsfehlleitung im Gehirn- und Schädelbereich, ist es erforderlich, sich die normale Entwicklung dieser Organe zu vergegenwärtigen.

Nach FERNER (13) besteht zwischen der Wichtigkeit der Funktion eines Organs und dem Zeitpunkt seines Erscheinens während der Keimesentwicklung eine Abhängigkeitsbeziehung. Demnach tritt die Anlage des Nervensystems als "erste, äußerlich überhaupt wahrnehmbare Organbildung in Erscheinung.

Die Neural- oder Medullarplatte entsteht als eine Verdickung des Ektoderms im kranialen Teil des Keimschildes vor dem Primitivknoten. Die Seitenteile dieser Platte falten sich auf, heißen Neural- oder Medullarwülste und fassen eine Rinne, die Neural- oder Medullarrinne zwischen sich. Der quere Hirnwulst ist die kraniale Querverbindung der Medullarwülste. Kaudal weichen diese auseinander und umfassen zangenartig das vordere Ende des Primitivstreifens, sodaß der Primitivknoten, das Primitivgrübchen bzw. der canalis neurentericus an den Boden der Medullarrinne zu liegen kommen..... Die kraniale Hälfte der Medullarplatte bzw. -rinne ist von allem Anfang an breiter und stellt die Anlage des Gehirns dar, die kaudale, schmälere ist die Anlage des Halsteiles und des Rückenmarkes. Die Medullarwülste werden immer höher und verwachsen in der Mittellinie. Aus der Medullarrinne ist das Neural- oder Medullarrohr geworden. Kranial und kaudal bleibt das Neuralrohr als vorderer und hinterer Neuroporus noch längere Zeit offen. Der Hohlraum des Medullarrohres ist kranial weit und entspricht später den Hirnkammern, kaudal dem Zentralkanal. Nach dem Schluß des Medullarrohres tritt die Gehirnanlage in Form der drei primären Gehirnbläschen in Erscheinung: Das Vorderhirnbläschen (Prosencephalon) mit zwei seitlichen Ausbuchtungen, den Augenblasen, das Mittelhirnbläschen (Mesencephalon), das Rautenhirnbläschen (Rhombencephalon) oder primäres Hinterhirn, das kaudalwärts in das Rückenmark übergeht. Aus dem Vorderhirnbläschen entwickeln sich das Endhirn und das Zwischenhirn. Von letzterem gehen die Augenbläschenstiele ab. Der Übergang in das Rautenhirn ist die Rautenhirnenge. Nach kaudal folgt bis zur Rautenhirnbreite das Hinterhirn mit der Kleinhirnplatte als Dach, dann folgt das Nachhirn" (FERNER (13)).

"Im Kopfgebiet des Keimlings fällt die mächtige Größe des Gehirns auf, hinter welchem das noch klein proportionierte Gesicht gänzlich zurücktritt. Die Größe des embryonalen Gehirns weist auf die zu erreichende Entwicklungshöhe hin. In Abhängigkeit von dem raschen Entwicklungsverlauf des Gehirns entwickeln sich auch Kopf und Sinnesorgane"(GROSSER (16))

Nach STARCK ist der Schädel ebenso wie das Skelett, ein in seiner Form abhängiges Organ, das von formenden Einflüssen seiner Umwelt gestaltet wird. Daneben wirken aber an dieser Gestaltung auch Kauapparat und Gehirn mit, wobei jedoch zu beachten ist, daß diese Faktoren nicht allein formbestimmend sind, sondern auch noch "eigene, regional begrenzte und lokalisiert ablaufende Wachstumsprozesse für Formbildung und Gestaltwandel des Craniums von Bedeutung sind" (STARCK (43)). Der endgültige Schädel wird gebildet aus den auf der Grundlage des Chondrocraniums entstandenen Knochen, gemeinsam mit den Deckknochen. Das menschliche Chondrocranium ist im wesentlichen ein vorübergehendes Gebilde, welches in der Embryonalzeit wichtige Funktionen zu erfüllen hat. Zu keiner Zeit sind alle seine Teile gleichzeitig vollständig ausgebildet, und es kann immer noch ein An- und Ausbau in bestimmten Abschnitten erfolgen, wenn andere Regionen bereits weitgehend rückgebildet oder durch Knochen ersetzt sind (STARCK(43)). Der größere Teil der Schädelknochen entsteht unmittelbar aus dem embryonalen Bindegewebe als Deckknochen, und nur der kleinere Teil der Schädelknochen wird knorpelig vorgebildet (BOENIG - BERTOLINI (3)). Das Chondrocranium bildet im wesentlichen die Schädelbasis, welche hauptsächlich aus knorpelig verbundenen Teilen zusammengesetzt ist, nämlich dem aus einzelnen Anlagen bestehenden os occipitale und dem os petrosus (PETER - ZANUCK (34)). Außerdem ist auch die Nase knorpelig vorgebildet. Diese Partien sind schon im 3. Keimlingsmonat voll entwickelt (BOENIG - BERTOLINI (3)). Wir finden also das Schädel skelett nur dort als knorpeliges Gebilde, wo das Wachstum des Gehirns nicht so rasch vor sich geht, sodaß ihm auch der Knorpel folgen kann. Die Knochen des Schädeldaches sind reine Bindegewebsknochen. Sie sind meist weit voneinander getrennt im bindegewebigen Schädeldach angelegt und bleiben meist auch über die Geburt hinaus unvereinigt. Bevor sie sich verzahnen, erlauben die bindegewebigen Straßen, als syndesmale Verbindung, ein ausgiebiges Wachstum der Schädelkapsel. Dieses wird geradezu von der enormen Zunahme des Großhirns gefordert. Die Fontanellen des Neugeborenen- bzw. Kleinkindschädels sind Reste dieser

II. Allgemeine Pathologie der Schädelmißbildungen

"Mißbildungen sind Veränderungen im Aufbau des ganzen Organismus oder einzelner Organe, welche in der Bildungsperiode des Organismus, also während der Embryonalperiode entstehen..." (F. BÜCHNER (4)). Der Zeitraum, in dem die Entstehung einer Mißbildung determiniert werden kann, ist die teratogenetische Determinationsperiode (E. SCHWALBE aus F. BÜCHNER (4)). Trifft eine Schädigung einen Keim in den Frühphasen seiner Entwicklung, so wirkt sie, bei genügend großer Intensität, viel eher radikal als zu einem späteren Zeitpunkt. So erklärt es sich, daß Mißbildungen sich nicht selten im Syndrom entwickeln (F. BÜCHNER (4)). Das komplizierte Stoffwechselgeschehen im Gefolge einer Schädigung faßt Kl. GOERTTLER (15) als Schädigungsstoffwechsel zusammen. Dabei geht das labile organismische Gleichgewicht verloren, und der Keim erleidet zunächst eine funktionelle Dysregulation und dann auch eine formale Desintegration. Tritt eine Störung oder Schädigung während der sensiblen Phase des Organismus ein, dann werden die Formbildungsvorgänge beeinträchtigt. Den mechanischen Ablauf einer Fehlentwicklung sieht TRIFONOVA (46) auf Grund entsprechender Versuchsergebnisse so: Die Besonderheiten des Stoffwechsels wirken sich in einer Verschiebung des Pasteur-Meyerhof'schen Gleichgewichts während der kritischen Perioden in Richtung einer Verstärkung der Oxydationsprozesse, Verminderung der Sulfhydrylgruppen, an RNS und in Verbindung damit einer Abnahme einer Basophilie und der Fähigkeit, basische Vitalfarbstoffe zu binden, aus. Dies spricht für einen besonderen Zustand des embryonalen Zelleiweißes während dieser Perioden. Dagegen laufen in den "stabilen" Entwicklungsperioden des Keimlings die Stoffwechselprozesse in entgegengesetzter Richtung ab. Diese sensiblen Phasen (ROUX aus SALLER) der Keimesentwicklung, aber auch die speziellen Phasen der Organentwicklung stimmen im allgemeinen mit den teratogenetischen Determinationsperioden überein.

Werden die Formbildungsvorgänge verhindert oder kommt es auch nur zu deren Stagnation, so führt die im Augenblick erreichte Entwicklungsstufe zur Entwicklungsstörung oder Mißbildung. Als die störungsempfind-

bindegewebigen Knochenverbindungen (BOENIG - BERTOLINI (3)). Als Deckknochen entstehen das os frontale, das os parietale, die pars squamosa sowie die pars tympanica des os temporale, das os lacrimale, der obere Teil der Hinterhauptsschuppe sowie die lamina medialis processus pterygoidei ossis sphenoidalis. Aus dem Chondrocranium entstehen als knorpelig vorgebildete Knochen der größere Teil des os ethmoidale sowie die concha nasalis inferior, der größere Teil des os sphenoidale, die pars petrosa des os temporale und aus der Occipitalregion die pars basilaris, die partes laterales sowie der untere Teil der Hinterhauptsschuppe. Als Knorpel erhalten sich aus dem Chondrocranium lediglich die cartilagine alares nasi und die cartilago septi nasi (BOENIG - BERTOLINI (3)).

Am Ende der in groben Zügen dargestellten Entwicklung des Gehirns und des Kopfes möchte ich mit einigen Sätzen von STARCK den komplizierten Formungs- und Gestaltungskomplex der Embryogenese apostrophieren: "Bei der embryonalen Formbildung ist ein recht kompliziertes Zusammenspiel von Aktions- und Reaktionssystemen zu beobachten. Für das Zustandekommen einer geordneten Gesamtorganisation ist neben dem speziellen Charakter der determinierenden Faktoren auch der Zeitpunkt, wann die Determination erfolgt, und der Ort, an dem die determinierenden Faktoren liegen, ausschlaggebend. Die reagierenden Zellen sind nicht jederzeit auf Reize, die vom Induktor ausgehen, ansprechbar. Die Phase der Reaktionsbereitschaft ist im Gegenteil meist zeitlich recht eng begrenzt. Ist in einem Keim beispielsweise die Medullarplatte gebildet, so ist im übrigen Ektoderm auch die Fähigkeit zur Reaktion erloschen, und ein zusätzlich implantierter Organisator hat keinen Effekt mehr".

lichste Zeit schlechthin ist die 3.-13. Schwangerschaftswoche anzunehmen, wobei wiederum der Zeitraum von der 3.-8. Woche als die kritischste Periode zu sehen ist. Die folgenden Angaben der Entwicklungszeiträume einiger wichtiger Organe mögen die Bedeutung, aber auch die Gefährlichkeit des ersten Trimenon beleuchten: So zeichnen sich Störungen der Gehirnentwicklung in der 2.-12. Woche ab. Wegen seines raschen Wachstums bietet das Neurektoderm zahlreiche teratologische Möglichkeiten (OSTERTAG aus Kl. GOERTTLER (15)). Für Auge und Herz ist die 3.-8. Woche die störungsempfindlichste Zeit, für den Gaumen die 10.-12., für die Extremitäten die 3.-9., für die Zähne die 6.-11., für das Ohr die 7.-12., für die Lippe die 5.-6. und für das Abdomen die 9.-10. Woche. Die teratogenetische Periode läßt sich aber durch quantitativ stärkere Beeinflussung über die Phase der stärksten Empfindlichkeit hinaus verlängern. Der Beginn eines teratogenetischen Prozesses ist häufig durch ausgedehnte Nekrosen gekennzeichnet, und es handelt sich nicht etwa nur um eine einfache Verzögerung des normalen Entwicklungsablaufes. Diese Erscheinungen zeigen sowohl exogen als auch erblich bedingte Fehlbildungen. Während der Embryogenese werden gewebliche Veränderungen erstaunlich rasch beseitigt. Wir müssen uns daher die zunächst betroffenen Areale weit größer vorstellen und beachten, daß auch viele Gewebszerstörungen ohne bleibende Folgen regeneriert werden. "Es kann aber dennoch ein locus minoris resistentiae zurückbleiben, sodaß ein Organ oder Körperteil bei einer geringfügigen Neuschädigung schwer erkranken oder zugrunde gehen kann" (Kl. GOERTTLER (15)). DYBAN (9) begrenzt den empfindlichsten Zeitraum der Keimesentwicklung bzw. Organogenese enger und spricht von sog. "kritischen Perioden". Die erste kritische Periode betrifft die Zeit der Implantation, als die ersten 14 Tage der intrauterinen Entwicklung. Er konnte an einem großen Teil pathologischer Fruchtblasen morphologische Anzeichen feststellen, welche darauf hindeuteten, daß die embryonale Entwicklungsstörung sehr früh begonnen hat und durch pathologische Implantation bedingt war. Als die zweite "kritische Periode" der Embryogenese des Menschen sieht er die 3.-6. Schwangerschaftswoche an, was dem Zeitraum der Plazentation

entspricht. DYBAN fügt aber hinzu, daß es in der embryonalen Entwicklung keine Periode gibt, in welcher eine Schädigung des Keimlings durch äußere Beeinflussung nicht befürchtet werden müßte. Daß es aber dennoch sog. "kritische Perioden" gibt, konnte TRIFONOVA an Säugetieryperimenten beweisen. Zu den Zeiträumen unterschiedlicher und spezifischer Organempfindlichkeit des Keimlings kommt wahrscheinlich noch eine unterschiedliche, zytoplasmatische Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen, nichtspezifischen Substanzen weiblicher und männlicher Individuen, wie LEWIN (30) wenigstens im Säugetieryperiment sichern konnte. Die zwar größtenteils aufgeklärte Pathogenese der angeborenen Mißbildungen einerseits, aber ihre noch vielfach unbekannte Ätiologie andererseits, fordern neben den bereits bekannten ursächlichen nach Aufklärung noch weiterer und in ihrer Vielzahl ständig zunehmenden Teratogenen. Grundsätzlich lassen sich sog. "äußere" und "intramaterne" (Kl. GOERTTLER (15)) Umweltfaktoren unterscheiden. Eine große Anzahl teratogener Faktoren ist zum Teil aus dem Tieryperiment, aber auch von menschlichen Fehlbildungen her bekannt, von manchen sogar ihre spezifische Wirkung. Nachfolgend sei eine Reihe teratogener Faktoren aufgezählt:

1. Äußere Ursachen (Einteilung nach dem Schema von Kl. GOERTTLER)

a. Physikalische Faktoren

Strahlung: "Die strahlenempfindlichste Zeit während des gesamten Lebens des Menschen wird von ROBERTS zwischen dem 18. und 39. Schwangerschaftstag angesetzt. Danach sind höhere Grade einer Strahlenintensität und Dauer nötig, um Anomalien hervorzurufen" (UHLIG (47)). PATTERSON und TIMOFEEFF - RESSOVSKY (aus (41)) zeigten, daß es gelingt durch Bestrahlung mittels kurzweiliger Strahlen Mutationen auszulösen, aber nicht nur in den Keimzellen, sondern auch in Zellen des somatischen Gewebes. Dabei ist zu beachten, daß die Wirkung der mutagenen Strahlen direkt ist und nicht nachwirkt. Die Mutationsraten nehmen dabei nahezu linear mit der Strahlendosis zu. Direkte Gewalteinwirkung (z.B. Unfälle, schwere körperliche Arbeit, wie Heben etc.) Temperaturschwankungen.

b. Chemische Faktoren

Anorganische Salze, sämtliche in der Toxikologie aufgeführten Gifte, Phenolderivate (bei manchen Zahnärzten als Eiweißkoagulum verwendet), zytostatische (Mitose-) Gifte, Stoffe mit hormonartiger bzw. antibiotischer Wirksamkeit. Hierbei sei erinnert an die Cortisonausschüttung bei Aufregungen, Streitereien, Todesfall in der Familie, Zahnbehandlung, unehelichen Kindern, Ärger etc. sowie primäre Störungen im Hormonhaushalt. Stoffe mit antimetabolischer Wirkung (nach dem Prinzip des betrügerischen Austausches).

Normalerweise als Spurenelemente vorkommende Substanzen in höherer Konzentration, wie Selen, Mangan.

Mangelernährung, Vitaminmangel, Hypervitaminangebot, Schlaf- und Beruhigungsmittel (Contergan).

Sauerstoffmangel (dadurch kann nicht nur der Organisator und dessen Induktionswirkung beeinträchtigt werden, sondern auch direkt die Differenzierung einer Organanlage getroffen werden) (RÜBSAAMEN (37)).

Belebte Erreger (bei Tierhaltung, Tierzoonosen).

2. Intramaterne Umweltfaktoren (Kl. GOERTTLER (15))

a. Physikalische Faktoren

Ständiger oder teilweiser Druck der Umwelt auf das Kyema, verursacht durch:

Behinderung der Tubenpassage, wie sie nach abgelaufenen Entzündungen der Tube zu erwarten ist. Sie treten u. a. nach fieberhaften Fehlgeburten auf (MAYER nach RÜBSAAMEN (37)). Bei Tubargravidität sind etwa 80-90% mißgebildete Früchte zu erwarten. (Kl. GOERTTLER (15)).

Stoffwechselinsuffizienz: Durch die Tubenbehinderung kommt es zu einer verlangsamten Tubenpassage des Eies, welches nun vor seiner Implantation in Entwicklungsstadien gerät, für welche der Stoffaustausch innerhalb der Tube nicht genügt. Die daraus folgende Stoffwechselinsuffizienz kann zur Mißbildung führen (RÜBSAAMEN (37)).

Nach ANDERES (aus RÜBSAAMEN (37)) benötigt das menschliche Ei für die Tubendurchwanderung etwa 4-8 Tage. Seine

Implantation in der Uterusschleimhaut erfolgt im Stadium der Blastozyste (HERTIG und ROCH, HAMILTON aus RÜBSAAMEN (37)), zu einem Zeitpunkt also, in dem die Materialbewegungen und Abgliederungen der Keimblätter noch nicht eingesetzt haben. Erst die Implantation gewährleistet dann den für die ersten Entwicklungsschritte nötigen, energieliefernden Stoffwechsel (RÜBSAAMEN (37)).

Uterus bicornis

Narbenbildung nach abrupten Abrasionen

enges Becken

Zwillingsgravidität

Tumoren (Myome)

"Eine noch größere Bedeutung für die Entwicklung der Frucht hat die Beschaffenheit des Eibettes. Verzögerte oder unregelmäßig einsetzende Periode bedeutet vielfach einen ungenügenden Aufbau der Uterusschleimhaut" (RÜBSAAMEN (37)). Diese ist aber auch dann nicht wieder ausgereift und entsprechend aufgebaut, wenn eine Geburt oder eine Fehlgeburt zum Zeitpunkt der Implantation noch nicht weit genug zurückliegen. Die Plazenta kann wichtige Hinweise für eine durchgemachte Nidationsstörung liefern. Normalerweise wird die Plazenta kreisrund und zeigt eine zentrale Nabelschnurininsertion (STOSSMANN aus RÜBSAAMEN (37)), wenn sie sich in einer ausgereiften und funktionstüchtigen Dezidua normal ausbreiten kann. Ist diese aber ungenügend ausgebildet, so kann sich die Plazenta nur nach den besser entwickelten Abschnitten hin ausbreiten, die Nabelschnurininsertion wird dadurch aber an den Plazentarand verschoben oder erfolgt im Extremfall gar in den Eihäuten, also velamentös, was seinerseits wiederum eine Stoffwechselstörung für den Keimling zur Folge haben kann. "Besonders häufig sind Anecephalien mit einer marginalen oder velamentösen Insertion verbunden" (RÜBSAAMEN (37)). Bei Unfällen oder Abtreibungsversuchen während der Frühschwangerschaft, also etwa in den ersten 8 Wochen, sind Entwicklungsstörungen bezüglich ihrer Ursache ziemlich eindeutig zu beurteilen. Sehr aufschlußreich sind diesbezügliche Ver-

öffentlichungen. RÜBSAAMEN berichtet über einige Beispiele von Anenzephalus und Lippen-Kiefer-Gaumenspalten nach vorangegangenen Abtreibungsversuchen in der 6., 7. und 8. Woche. Als weitere physikalische Teratogene sind Verwachsungen, Strangbildung sowie abnorme Enge des Amnions zu nennen, außerdem Defekte an diesem, welche zur Extra-chorialgravidität führen können, aber auch Hydramnion und Blutungen ins Eibett auf der mütterlichen Seite der Plazenta-Schranke, welche einen allgemeinen Nähr- und Sauerstoffmangel der Frucht bedingt, die häufig abstirbt (GIRAUD und MARTINET, STEVENSON, WERTHEMANN, KAESER, HÖRMANN aus Kl. GOERTTLER (15)).

b. Chemische Ursachen

Als potentielle Teratogene kommen alle im Organismus der Mutter gebildeten bzw. abnorm vermehrten Stoffe in Betracht, die bei schweren mütterlichen Erkrankungen im Blut kreisen (Schwangerschaftstoxikose) (Kl. GOERTTLER (15)). Daneben darf die fetale Wirkung der der Mutter zugeführten Pharmaka nicht übersehen werden: "Pharmaka erzeugen in der Fetalperiode im Prinzip dieselben Schädigungen wie im reifen Organismus, z.B. Hirnblutungen des Fetus bei Antikoagulantienbehandlung der Mutter oder Hyperplasie der Schilddrüse durch Thyreostatica" (PLETSCHER (35)). Die Bedeutung hormoneller Störungen konnte sichergestellt werden für den Diabetes mellitus (LANDAUER aus RÜBSAAMEN(37)), für Hypothyreosen (Kl. GOERTTLER (15)), für Hypoglykämie (CHOMETTE, BRINSMADE aus RÜBSAAMEN (37)). Außerdem ist die Bedeutung der Nebennierenrinden- und anderer Hormone bekannt (Kl. GOERTTLER (15)). So hat eine überschüssige Zufuhr von Cortison und ACTH, Insulin, Androgen, Progesteron, Mangel an Schilddrüsenhormon (beim Myxödem) häufig Phäno- kopien zur Folge (SALLER (39)). Ebenfalls sehr bedeutsam für die Teratogenese ist aber auch der Überschuß an Vitaminen, so z.B. des Vitamin A und der Vitamine des B-Komplexes (SALLER (39)).

Faktoren zur Ätio-Pathogenese von Mißbildungen: (Kl. GOERTTLER (15))

1. Ungünstige Kriegs- und Nachkriegsbedingungen.
2. Gebäralter der Mutter und Anzahl der vorausgegangenen Geburten als weiterer Ursachenkomplex (Kl. Goerttler (15)).
Mit zunehmendem Alter kommt es zu Rückbildungsvorgängen im weiblichen Genitalapparat, welche als Ursache fetaler Mißbildungen angeschuldigt werden (SALLER (39)).

3. Konsanguinität (Kl. GOERTTLER (15), HANHART (19)).

Alle bisher erörterten Faktoren, die eine Entwicklungsstörung oder -hemmung bedingen können, sind im Grunde als exogen zu betrachten, wenn auch im vorhergehenden Teil eine Unterscheidung in exogene und sog. intramaterne Ursachen (Kl. GOERTTLER) getroffen wurde. Ihnen gegenüber stehen die tatsächlich endogenen Ursachen, welche genetisch bedingte Änderungen oder Abweichungen vom normalen Phänotypus der Individuen bedingen. "Jeder Organismus besitzt als wesentlichen Teil seines Erbgutes einen ganz bestimmten Stand von Genen, welche entscheidend die Merkmale des fertigen Individuums bestimmen (SCHUBERT - PICKHAN (41)). Sie werden jeweils bei der Zeugung von den Eltern auf die Nachkommen übertragen und so fortlaufend durch die Generationen weitergegeben. "Es baut aber nicht Genwirkung auf Genwirkung auf, sondern alle Genwirkungen bauen auch auf die Bereitstellung des Substrates in den Zellen auf, mit dem der weitere Aufbau erfolgen muß; die Entwicklung ist also nicht nur von den Genen abhängig, sondern auch mit der Umwelt dieser Zellplasmen von weiteren äußeren Faktoren" (SALLER (39)). Für die individuelle Entwicklung des Erbgutes des Menschen haben sich die Vorgänge keineswegs so starr und einfach erwiesen, wie es zunächst angenommen wurde. Es zeigte sich, daß sie durch mannigfaltige Einflüsse prägbar sind. Das Individuum ist in sich ein kompliziertes System, als solches aber nicht nur den in ihm sich abspielenden Vorgängen unterworfen, sondern es bezieht seine Umwelt in diesen Systemkreis mit ein und kann von dieser umgestaltet, aber auch geschädigt werden. Der Mechanismus ihrer Umgestaltung oder Schädigung ist ähnlich wie bei der Veränderung anderer Eiweißmoleküle, da es sich ebenfalls um einzelne, in den Chromosomen lokalisierte Ei-

weißmoleküle handelt" (SALLER (39)). "Es ist ein grundlegendes Prinzip der Entwicklung, daß jedes morphologische Substrat, ob normal oder pathologisch, durch ein Zusammenwirken von Erbfaktoren und umweltbedingten Einflüssen manifestiert wird; mehr oder weniger stabile Haupt- und Nebengene beeinflussen auf dem Weg der Verwirklichung eines Phäns sowohl die Entwicklungsgeschwindigkeit spezieller Organanlagen in der Zeit kritischer Entwicklungsphasen. Der Genotypus eines Embryos bestimmt demnach weitgehend die Reaktionsfähigkeit spezieller Blastembereiche in Bezug auf ein teratogenes Agens. Pathologische Erbfaktoren und bestimmte teratogene Agentien vermögen in dieselben kritischen Phasen der ontogenetischen Entwicklung spezieller Organanlagen einzugreifen; das Endergebnis einer Entwicklungsentgleisung kann in beiden Fällen sehr ähnlich oder gar gleicher Art sein. Auf den Menschen übertragen bedeutet dies, daß in Einzelfällen nachträglich kaum zu ermitteln ist, ob genetische oder überwiegend exogene Faktoren auslösend wirkten" (DEGENHARDT (6)). Interessant ist an dieser Stelle eine Schätzung von LENZ (aus Kl. GOERTTLER (15)), wonach der Prozentsatz von Mißbildungen mit bekannter genetischer Ätiologie weit unter 10% aller Mißbildungen liegen soll, und der Anteil der Mißbildungen mit bekannter exogener Ätiologie als verschwindend gering bezeichnet wird und sogar unter 1% liege.

Eine Entscheidung, ob bei einer Mißbildung genetische Faktoren ursächlich wirksam waren oder ob exogene Faktoren den Phänotyp bedingten, ist insofern schwierig, da auch eine Phänokopie vorliegen kann, und so in der Ahnenreihe keinerlei Anhaltspunkte aufzuspüren sind. Nach SALLER (39) entsteht eine Phänokopie ebenso wie eine erbübertragene Abarzung dort, wo im entscheidenden Augenblick sich die notwendige Genkatalyse aus irgendwelchen Gründen nicht vollzieht, wo also eine Unterbrechung der Reaktionskette eintritt. Die Möglichkeit einer Genmutation einerseits und andererseits die Schwierigkeiten einer logischen, experimentellen Untersuchung aller Faktoren und Vorgänge, welche dazu führen, vor- enthält uns beim Menschen schlüssige Beweise und läßt nur die Vermutung zu, (die aber auf einer großen Anzahl gleichgearteter Beobachtungsfälle basieren muß), daß die für an-

dere Lebewesen als mutagen nachgewiesenen Faktoren es auch beim Menschen sind (NACHTSHEIM (32)). "Mutation bedeutet die Entstehung zweier unterschiedlicher Zustandsformen desselben Gens. Sie stellt als erbliche Reaktion der Keimzelle eine neue Reaktionsnorm dar und ist als eine genotypische Reaktion zu unterscheiden von der rein phänotypischen, dem Umweltreiz entsprechenden Reaktion des Organismus, welche als Modifikation bezeichnet wird" (SCHUBERT - PICKHAN (41)). Eine ganz besondere Art der Mutation sind die Letalfaktoren, welche so weitreichende und verhängnisvolle Veränderungen bedingen, daß sie nahezu oder absolut tödlich wirken (SCHUBERT - PICKHAN (41)).

Es könnte also an diesem prägbaren Material, den Genen (SALLER(39)), durch bewußte, experimentell gesetzte Noxen, aber auch durch die Umweltbedingtheiten tiefgreifende, ja sogar fatale Veränderungen verursacht werden. "H. J. MULLER bewies, daß sich die Mutationsrate durch experimentelle Beeinflussung des Mutationsprozesses erheblich steigern läßt" (SCHUBERT - PICKHAN (41)). Aus Tier- und Pflanzenversuchen sind als mutagene Faktoren u. a. folgende bekannt:

Harte, mittlere und weiche Röntgenstrahlen, Radiumstrahlen (β - und γ -Strahlen), schnelle Neutronen, Ultraviolettstrahlen, extreme Temperaturen (Temperaturschocks), chemische Substanzen wie Senfgas (Lost), Formaldehyd, Phenol, carcinogene Stoffe (NACHTSHEIM (32)).

SCHUBERT - PICKHAN messen von den genannten, genetisch wirkenden Strahlen im allg. nur den Röntgen-, den γ - und Neutronenstrahlen praktische Bedeutung bei, während sie Ultraviolett-, α - und β -Strahlen, die wegen ihrer geringen Durchdringungstiefe nicht bis an das Erbgut des Menschen herankommen, kaum für erbschädigend halten. Der natürlichen Strahlung (spontane Raumstrahlung, Höhenstrahlung etc.) braucht keine keimschädigende Wirkung zugemessen zu werden, da sie zu gering ist (NACHTSHEIM (32)). Trotz alledem aber gilt für die Strahlenwirkung auf das Erbgut, daß sich mit dem Ansteigen der Strahlendosis auch die mutagene Wirkung steigert. Es gibt keinen Schwellenwert, unter dem die Strahlen unwirksam wären. Durch kleinste, fortwährend wirksame Strahlenmengen kommt es zu einer summierenden Wirkung (NACHTSHEIM (32)).

Nach NACHTSHEIM liegt über die Mutabilität durch chemische Stoffe beim Menschen noch kein konkretes Wissen vor, es darf aber vermutet werden, daß deren Wirkung auf menschliche Populationen viel breiter ist als die physikalischer Faktoren.

III. Das Bild der einzelnen Schädelmißbildungen und Möglichkeiten ihrer Entstehung.

Die kleine Mühe einer Nominaldefinition der hier untersuchten Schädelmißbildungen deutet uns das wesentliche Merkmal der einzelnen Mißbildungen an.

1. Die Anenzephalie

Bei der schweren Mißbildung der Anenzephalie fehlt das Gehirn fast völlig oder ist nur rudimentär als Platte entwickelt. Die Ausbildung, der das Gehirn normalerweise überlagernden häutigen und knöchernen Schädeldecken, ist dabei fast regelmäßig mangelhaft, woraus eine ebenso mangelhafte Schließung des Schädeldaches resultiert. Demnach ist die Anenzephalie meist von der Akranie begleitet. Nicht selten ist sie auch vergesellschaftet mit der Cheilognathopalatoschisis, der Rachischisis oder einem Nabelbruch mit symmetrischen Fehlentwicklungen an Händen und Füßen (F. BÜCHNER (4)), so vorwiegend ulnare Poly- und Syndaktylie (LEIBER - OLBACH (29)) mit Nebennierenhypo- und Aplasie, Fehlen des Nervus opticus mit Papille und der Ganglienzellen- und Nervenfaserschicht der Retina bei Vorhandensein der Zentralgefäße und des Opticusgerüsts. Die Gesamtheit dieser Mißbildungen ist das von BROWN und GIORDANO so benannte Anenzephaliesyndrom (TIMM (44)). Daneben findet sich die Anenzephalie als überragendes Symptom im "Gruber-Syndrom", einem Komplex multipler, nicht nur den Kopfbereich, sondern Organe des ganzen Körpers treffender Mißbildungen. Die vorhandene, rudimentäre Hirnsubstanz besteht nur aus Glia und Gefäßen und wird als Area-medullo-vasculosa bezeichnet. Nach OSTERTAG ist die Anenzephalie in manchen Fällen als Ausdruck eines Teilsymptoms der Kraniora-

chischisis, in anderen als Folge der Rückresorption einer hypoplastischen Anlage anzusehen, wobei das Erscheinungsbild beider Formen identisch ist (TIMM (44)). Das charakteristische Erscheinungsbild des Anenzephalus ist geprägt durch die oben geschilderten, äußerlich sichtbaren Symptome. Dazu kommt noch gewöhnlich durch die dürftige Entwicklung der Halswirbel eine Lordose der Halswirbelsäule mit kompensatorischer Kyphose der oberen Brustwirbelsäule, wodurch der Kopf zwischen die Schultern einsinkt, was den weiteren Begriff des Frosch- oder Krötenkopfes forderte (CAREY aus DORLAND (7)).

Bemerkenswert sind bei Anenzephalen neben allen bisher genannten Symptomen, die das Erscheinungsbild mitprägenden Ohren. Dabei betragen die Mittelwerte der absoluten Ohrmaße fast durchgehend nur oder beinahe die Hälfte der Ohrmaße normaler Neugeborener. Relativ zur Körpergröße sind sie immer noch deutlich kleiner, mit Ausnahme der physiognomischen Breite. "Diese Breitohrigkeit könnte durch Stauchung der physiognomischen Länge mitverursacht sein, da ja der Großteil der Anenzephalen praktisch halslos ist. Die Ohrmuscheln der Anenzephalen zeigen eine deutliche Tendenz zur Indifferenziertheit. Die Darwinsche Ohrspitze ist bei keinem Ohr deutlich. Die Helixrollung ist durchgehend unregelmäßig und das Ohrrelief ist mäßig bis schlecht entwickelt. Undifferenziertheit und Unregelmäßigkeit erfassen meist alle Teile der Ohrmuschel". (FALLER-THÜRLIMANN (11)). Ein aufschlußreicher Anhaltspunkt für die Zeit der Entstehung dieser schweren Mißbildung ist die Ausbildung des Gehörganges und der Ohrmuschel gegen Ende der 4. Embryonalwoche (FALLER - THÜRLIMANN (11)). Ein Weiterleben nach der Geburt ist bei Anenzephalie im allgemeinen nicht möglich (DORLAND (7)).

Nach HANHART (19) unterhält die Anenzephalie als erbliche Krankheit genetische Beziehungen zur Hydrozephalie, Enzephalozele und Spina bifida. Sie kann auf einfach rezessivem Erbfaktor beruhen, es gibt aber auch entsprechende Phänokopien. Da sie einen letalen Faktor darstellt, ist für die betroffenen "Mittelhirn- und Oblongata-Wesen" (ECKHARDT - OSTERTAG (10)) keine längere Lebenschance gegeben. Eine häufig vertretene Meinung in der Literatur ist, daß die

Anenzephalie bei Mädchen häufiger auftritt als bei Knaben. PENROSE (aus DEGENHARDT (6)) gab verschiedene, aber auf Grund vorliegender Befunde keineswegs befriedigende Erklärungsmöglichkeiten der Genetik der Anenzephalie an. Er vermutet, daß ein dominantes oder rezessives Gen mit sehr geringer Penetranz ursächlich wirken könnte oder, daß "polygene Einflüsse die phasenspezifisch erhöhte Empfindlichkeit der kritischen morphogenetischen Schließungsvorgänge des kranialen Neuralrohres bewirken" oder aber, daß eine Chromosomenaberration die Ursache darstelle. Dies konnte aber durch zahlreiche Untersuchungen der Chromosomenstaten anenzephaler Probanden nicht nachgewiesen werden. DOROTHEE RUSSELL (38) sagt allgemein, daß über die Genese der Hirnmißbildungen durchaus keine Klarheit herrsche. Die vielfältigen exogenen möglichen Ursachen mögen außer der bekannten, erblichen Ursache, diese Behauptung nicht ganz ungerechtfertigt erscheinen lassen. Dennoch aber bedeutet ein fehlender Beweis für ein als teratogen gehaltenes Agens nicht, daß dieses auch tatsächlich keines sei, zumal, wenn dieser Beweis nur noch für den Menschen als Leidtragenden aussteht. WARREN datiert die teratogenetische Determinationsperiode für die Entstehung der Anenzephalie um die 3.-4., MANN um die 6. Fetalwoche (TIMM (44)). Vielerlei Ursachen, die um diese Zeit wirksam sind, kennen wir als mutmaßliche auslösende Faktoren dieser Fehlbildung. Es wäre als erstes Sauerstoffmangel zu nennen, der sich ja gerade zu dieser Zeit sehr fatal auswirkt, wie vielfach im Tierexperiment bewiesen werden konnte. Die noch ausstehenden Beweise für den Menschen erfahren aber doch einen gewissen Halt durch zahlreiche anamnestisch gewonnene Befunde, die zu einem Sauerstoffmangel in der fraglichen Zeit führten. Die Bedeutung eines ausreichenden Sauerstoffangebots u.a. beim Keimling, mit seinem in kürzester Zeit riesigen Materialzuwachs, wird besonders ersichtlich, wenn man vergleichend den Gewinn von energiereichem Phosphat bei der Glycolyse einerseits und der Atmung andererseits, also dem oxydativen Stoffwechsel betrachtet. So liefert die gleiche Menge Glucose

auf glycolytischem Wege: $\text{Hexose} \longrightarrow 2 \text{ Milchsäure} + 2 \text{ ATP}$
auf oxydativem Wege: $\text{Hexose} \longrightarrow 6 \text{ CO}_2 + 6 \text{ H}_2\text{O} + 38 \text{ ATP}$

(RÜBSAAMEN (37)).

DUSPIVA (8) sagt zu diesem Vergleich: "Durch diesen Stoffwechseltyp der Atmung ist aber dann gleichzeitig eine optimale Situation für den Aufbau von Zelleiweiß gegeben".

"Nach den Untersuchungen der Spemann'schen Schule (LEHMANN, MANGOLD u.a.) ist das vordere Urmundsdach der Organisator und Induktor der Gehirnanlage und der daraus hervorgehenden Kopfsinnesorgane. Wir müssen also hier die durch den Sauerstoffmangel entstandene Mißbildung darauf zurückführen, daß dieses Urdarmdach nicht unter die Stelle des Ektoderms gelagert wurde, die fähig war, mit der Bildung einer entsprechend ausgebildeten Gehirn- und Augenanlage zu antworten"(RÜBSAAMEN (37)). Aus entsprechenden Versuchen jedoch konnte RÜBSAAMEN schließen, daß ein Sauerstoffmangel nicht nur auf dem Umweg über den Organisator und eine unzureichende Induktionswirkung, sondern auch direkt auf die Differenzierung einer Organanlage wirken kann. Auch BÜCHNER sagt, daß der schädigende Faktor auf das in Entwicklung befindliche Organ selbst einwirken kann oder auf sein Bildungsmaterial in den vorangehenden Phasen der Keimesentwicklung. Experimentell wurden auf verschiedenen Wegen durch Sauerstoffmangel Fehlbildungen erzeugt, sei es durch direkte Minderzufuhr von Sauerstoff oder durch Unterdruck bei normalem Sauerstoffanteil der Atemluft oder durch Stickstoffzufuhr etc.; ja diese Versuche zeigten eine phasenspezifische Empfindlichkeit gegenüber Sauerstoffmangel in der Frühentwicklung (RÜBSAAMEN (37) OLIM - TURNER (33)).

F. BÜCHNER berichtet, daß im Experiment an Tritonkeimen festgestellt wurde, daß ein Sauerstoffmangel vor Abschluß der Gastrulation zu schweren Störungen der Gehirnentwicklung bis zur Anenzephalie führe, ein Sauerstoffmangel nach der Gastrulation ließe dagegen feinere Fehlentwicklungen an Gehirn, Rückenmark und Auge erkennen. Beim Säuger konnten durch kurzfristigen, schweren Sauerstoffmangel des Muttertieres Anenzephalie, Gaumenspalte und feinere Mißbildungen des Auges hervorgerufen werden. "Dergleichen Experimente haben nicht nur die Bedeutung von Modellversuchen zur formalen Pathogenese der menschlichen Mißbildungen, sondern sie liefern wichtige Hinweise auf die kausale Pathogenese der Fehlentwicklung des Menschen" (F. BÜCHNER (4)). Als Faktoren

und Bedingungen, welche letzten Endes als teratogene Ursache Sauerstoffmangel bewirken können, gelten extrauterine Schwangerschaften, ovarialinsuffizient bedingte Gebärmutterunreife bei sehr jungen Müttern oder solchen, welche das 40. Lebensjahr bereits überschritten haben (KRONE (27)), Blutungen in der frühen Schwangerschaft, da gerade in diesem Schwangerschaftsabschnitt eine funktionstüchtige Dezidua als histiotrophe Nahrungsquelle bedeutungsvoll ist (KLEBANOW - HEGE-MAUER (24)), Nidationsstörungen, laterale oder gar häutige Nabelschnurinsertionen (R^{II}BSAAMEN (37)), Konzeption des mißgebildeten Kindes kurze Zeit nach unmittelbar zuvor durchgeführter Curettage, nach Abort oder Geburt (R^{II}BSAAMEN (37)), aber auch die Zahl der vorausgegangenen Geburten kann bei diesem Ursachenkomplex von großer Wichtigkeit sein. Es darf aber nicht nur dem Sauerstoffmangel und der zu ihm führenden Faktoren große Bedeutung zugemessen werden, sondern es müssen auch andere Einwirkungen und Beeinflussungen des Keimlings während der anenzephalogenen Determinationsperiode Berücksichtigung finden. So können Abtreibungsversuche in dieser Zeit (bei ledigen Müttern anamnestisch wichtig!), Unfälle, schwere körperliche Arbeit (R^{II}BSAAMEN (37)), Virusinfektionen, Anomalien der Uterusform, Vitamin - A - Mangel (FALLER - TH^{II}RLIMANN (11)) und Strahlenschädigung eine teratogene Wirkung haben. "Das ZNS ist am längsten und stärksten einer Strahlenschädigung ausgesetzt, da die Neuralfurche um den 18. Tag gebildet wird, und die Ausdifferenzierung des ZNS am längsten dauert, dabei sind die Neuroblasten noch strahlenempfindlicher als andere Zellen" (UHLIG (47)).

Vielleicht erkennt F. BÜCHNER die Vielzahl der diskutierten Ursachenmöglichkeiten in dem ihnen zukommenden Wert richtig, wenn er annimmt, daß "die Ätiologie der Mißbildungen ähnlich wie beim Carcinom, durch eine Vielzahl unspezifischer Faktoren oder auch erst durch deren Zusammenwirken im Verlauf der Embryonalentwicklung zustande kommen kann". Wie bereits erwähnt, nimmt OSTERTAG an, daß die Anenzephalie durch Rückresorption der bereits fertigen Hirnanlage entstehe. Bekräftigend für diese Annahme ist die These HOLMDAHL'S, daß die Einwirkung des Fruchtwassers für die Rückresorption des angelegten Neuralgewebes verantwortlich sei (DEGENHARDT (6)).

WIEDEMANN (49) ist der Ansicht, daß die Empfindlichkeit gegen ein potentiellles Teratogen maßgeblich vom Genotypus abhängig sei. Nach der Serie exogener Faktoren sei besonders hervorgehoben, daß die Anenzephalie als Phänokopie eine bedeutende Rolle innehat; daher ist es leicht möglich, daß man sich bei der Ursachenforschung häufig auf eine falsche Fährte begibt.

2. Die Hydrozephalie als angeborene Schädelmißbildung.

Auch der Hydrozephalus ist keine seltene angeborene Schädelmißbildung und ist als solche, zumindest im Rahmen dieser Arbeit, klar vom postnatalen, erst im späteren Leben erworbenen Hydrozephalus zu trennen. Sicher gibt es Fälle von kongenitaler Hydrozephalie, denen letztlich die gleiche Ätiologie zugrunde liegt wie der im extrauterinen Leben erworbenen; ihre Beurteilung jedoch hat zunächst von einer anderen Sicht aus zu geschehen. Wie in einem späteren Abschnitt noch darzulegen ist, gibt es über die Ätiologie und Genese der hier besprochenen Mißbildung mannigfaltige Meinungen und Theorien. Sie alle, aber auch sichere Befunde, versuchen die verschiedenen Faktoren aufzuklären, die durch verschiedenartige Mechanismen ein und dieselbe Fehlbildung bedingen. Die möglichen Unterschiede bestehen im wesentlichen im Grade der Ausprägung und in der Ausdehnung über das ganze Hirnkammersystem oder nur über einzelne Teile desselben (KEHRER (23)), oder in der Lokalisation, ob ventrikulär oder extraventrikulär, also subarachnoidal gelegen.

Der kongenitale Hydrozephalus stellt nicht selten ein schweres Geburtshindernis dar (nach MANDL bei 0,03% aller Geburten), da der Kopfumfang meist größer ist als der des Rumpfes. Nach MARTIUS (aus KEHRER (23)) wird der angeborene Wasserkopf bei der Geburt unter 1500 Fällen einmal gefunden. Um bei der Beurteilung der Neugeborenenenschädel nicht irrtümliche Diagnosen kongenitaler Hydrozephalie zu stellen, mag nach KEHRER als Normwert des Schädelumfangs bei männlichen Neugeborenen ein Umfang von 36 cm, bei weiblichen Neugeborenen von 35 cm gelten. Neben der Größenzunahme fallen u.a. bei stärkeren Graden von Hydrozephalie

auch noch Veränderungen der Kopfform auf. Beachtlich ist dabei zunächst das Mißverhältnis zwischen Hirn- und Gesichtsschädel. Die Größe des Gesichtsschädels bleibt nicht nur relativ gegenüber der Schädelkalotte zurück, sondern dieser behält länger als beim Normalen seine infantile Gestalt und Größe bei (WEST aus KEHRER (23)). Am Hirnschädel sind die Schläfen stark ausgebuchtet und die breite Stirn (Denkerstirn) überragt die Augenhöhlen. Dadurch erscheinen diese ebenso wie die äußeren Gehörgänge nach kaudal abgedrängt, die Schädelnähte klaffen auseinander, und die Fontanellen weisen eine pralle Spannung auf. Das Dach der Orbita wird durch den cerebralen Druck nach unten gedrückt und gelegentlich sogar usuriert. Infolgedessen wird der bulbus oculi aus der Augenhöhle heraus und nach vorne verlagert, was eine Art von Exophthalmus bedingt; bei diesem Exophthalmus wird aber die cornea mehr oder weniger vom unteren Augenlid bedeckt. Die Länge der Schädelbasis ist verkürzt, und ihre Gruben sind weit und flach, die Felsenbeinpyramiden abgeplattet und die lamina cribiformis eingesunken (KEHRER (23)). Als Ursachen für einen kongenitalen Hydrozephalus sind neben erkannten exogenen sicher auch genetisch bedingte zu machen.

"Sowohl ererbte Faktoren als auch Schädlichkeiten, die auf den sich entwickelnden Keim einwirken, spielen für die Genese von Hirnmißbildungen eine Rolle. In der Literatur finden sich Berichte von Syringomyelie mit begleitendem Hydrozephalus. WANGEL sieht die Syringomyelie und auch den Begleithydrozephalus als eine ererbte Hemmungsmißbildung der Nervenzellen aus der Embryonalzeit an.... Bei einigen Säugetieren ist ein erblicher Wasserkopf auf Grund von Störungen der Liquordynamik bekannt. Bei der Hausmaus wurden zuerst von LITTLE und BAGG nach Röntgenbestrahlungen einige Mißbildungen beobachtet, die nach den embryologischen Untersuchungen von BONNEVIE auf die Schädigung eines rezessiven Gens zurückgehen und mechanisch durch Überproduktion von Cerebrospinalflüssigkeit erklärt werden" (KEHRER(23)). NACHTSHEIM berichtet auch bei einigen Haustieren über konstitutionelle Wasserkopfbildungen, z.B. bei Zwerghunden. Er stellte auch beim Kaninchen eine rezessiv und monomer vererbte Hirnkammererweiterung fest, die stets mit einem letalen Zwergwuchs

vergesellschaftet ist. KEHRER schreibt, daß vom Menschen derartig eindeutig erbliche Formen nicht bekannt seien. Dagegen kommt jedoch nach Meinung von SIEMENS und v. VERSCHUER u.a. ein erblicher Hydrozephalus auch beim Menschen gelegentlich vor, und KEHRER räumt an anderer Stelle ein, daß es ein sicheres genbedingtes Vorkommen von Hydrozephalie im Verein mit Hirnmißbildungen und Systemerkrankungen gebe. So stehe nach der Häufigkeit der Status dysraphicus an der Spitze, er kann aber kombiniert mit Turrizephalie auftreten, da es hierbei durch Formveränderungen der Schädelkalotte zu Verziehungen von Ventrikelteilen kommt, die wahrscheinlich eine Liquorpassagebehinderung zur Folge haben (KEHRER (23)). "DIEHL (aus KEHRER (23)) zitiert in einem Beitrag zur Erbpathologie des Lungenapparates den französischen Autor BARD, der das gleichzeitige Auftreten von Bronchiektasien mit Ventrikelerweiterung für eine einheitliche erbliche Erkrankung hält, die auf Grund einer genbedingten Schwäche der Wandungen von Hohlorganen in Erscheinung träte" (KEHRER (23)). Nach KEHRER hat die Zwillings- und Familienforschung Hinweise ergeben, daß es einen erblichen Wasserkopf gibt. Es fehlten jedoch bislang ausführliche anatomische Befunde, die den Entstehungsmechanismus eines solchen Hydrozephalus erklärten, oder zu der Annahme berechtigten, daß es sich um eine primäre Entwicklungshemmung handle. Durch gleichzeitiges Erkranken ein-eiger Zwillingspaare in utero an exogenen Schädigungen könne es zu Mißdeutungen über die Erbllichkeit der Erkrankung kommen. Daß Hydrozephalien als Begleiterscheinungen anderer Erbkrankheiten gelegentlich vorkommen, wurde bereits oben erwähnt. "Die morphologische Veränderung des Gehirns beim Hydrozephalus sind unabhängig von den Ursachen, ziemlich einheitlich. Unterschiede liegen im wesentlichen im Grade der Ausprägung und in der Ausdehnung über das ganze Hirnkammersystem oder nur über einzelne Teile desselben" (KEHRER (23)). "Der sog. kongenitale Hydrozephalus entwickelt sich häufig in den letzten Fetalmonaten, meistens als Folge eines meningitischen Prozesses. In solchen Fällen hat die Liquorstauung oft schon einen so starken Grad erreicht, daß der Kopf des Fetus schon in utero eine abnorme Größe zeigt" (KEHRER (23)). Die Vielzahl exogener Schädlichkeiten, die

zu einem angeborenen Hydrozephalus führen können, unterstreicht deren Wichtigkeit bei der Verhütung und Prophylaxe dieser Mißbildung.

Ein exogener kongenitaler Hydrozephalus kann auf einer teilweisen Abflußbehinderung der Cerebrospinalflüssigkeit aus dem Ventrikelsystem beruhen. Diese kann bedingt sein durch eine angeborene Abnormität des Aquaedukts, z.B. durch mehrere enge Kanälchen (KEHRER (23)), deren Gesamtlumen geringer ist als das des normalen Aquaedukts. Außerdem kann diese partielle Abflußbehinderung durch eine angeborene Enge der Foramina Magendii und Luschkae (KEHRER (23)) verursacht sein. Eher noch als die teilweise Abflußbehinderung aus dem Hirnkammersystem zeigt sich bei totalem Verschuß des Abflußweges als dessen Folge ein Hydrozephalus. Dafür können angeborene Septen und Gliose des Aquaedukts, angeborene Septen an den Foramina Magendii und Luschkae und auch pränatale, meningo-pathische Prozesse und Verklebungen (KEHRER (23)) verantwortlich sein. Eine angeborene Hypo- und Aplasie der Subarachnoidalzotten kann wegen der dadurch bedingten Resorptionsstörung zum kongenitalen Hydrocephalus aresorptivus führen (KEHRER (23)). Wegen der besonderen Affinität des Erregers der Toxoplasmose zum ZNS während der Fetalperiode (PSCHYREMBEL (36)) ist bei der Betrachtung des kongenitalen Hydrozephalus dieser möglichen Ursache besondere Beachtung zu schenken. Das Toxoplasma kann indirekt nämlich über eine Enzephalitis mit nachfolgenden Verklebungen eine Hydrozephalie erzeugen. "Eine wohlüberlegte Arzneiverordnung für gravide Mütter ist besonders in den letzten Fetalmonaten von großer Wichtigkeit, da sich häufig in dieser Zeit der angeborene Wasserkopf entwickelt" (KEHRER (23)). Bei Encephalodystrophia neonatorum kann als Folge der Hypoplasie der ventrikelnahen Hirnsubstanz ein angeborener Hydrozephalus ex vacuo die Folge sein. Nach KEHRER stehen bei den Hydrozephalien entzündlicher Ursache zahlenmäßig die bakteriellen Meningitiden an der Spitze. Daneben "nehmen nach neuesten Forschungen aber auch die parasitären Mikroorganismen (Protozoen), insbesondere die Toxoplasmose einen breiten Raum ein, die als intrauterine Infektion sehr häufig sein soll, aber oft nicht als solche erkannt wird" (KEHRER (23)). Es ist in

der Literatur bisweilen die Ansicht vertreten, daß die Geburt selbst einen Faktor darstelle, der einen Hydrozephalus bedingen könnte. So wirft D. RUSSELL (38) die Frage auf, ob die häufig unter der Geburt beobachteten Gefäßrupturen der corpus-striatum-Venen nicht die Folgen einer durch Zerrung der Vena Galeni entstandenen Rückstauung in diesen Gefäßen seien. Ferner kann eine länger dauernde Asphyxie des Kindes während der Geburt zu einer Ventrikelerweiterung führen.

"Eine große und bedeutsame Gruppe von Mißbildungen, die in den meisten Fällen mit Hydrozephalien einhergehen, sind die Entwicklungsstörungen im Bereich des Foramen magnum und des oberen Spinalkanals. Daß sich am Aquaedukt leicht Entwicklungsstörungen manifestieren, macht wohl auch die Umdifferenzierung im Embryonalstadium vom größten Hirnhohlraum, dem Mittelhirnbläschen, zur normalerweise engsten Partie des Ventrikelsystems wahrscheinlich. Die wichtigste derartige Normalabweichung ist die nach ARNOLD und CHIARI benannte" (KEHRER (23)). Auch angeborene Mißbildungen des Großhirns können einen Hydrozephalus congenitus verursachen. Dazu sind nach OSTERTAG, PETERS und LUND (aus DEGENHARDT (6)) der Hydrozephalus bei dysraphischen Störungen, bei schweren Verbildungen des Gehirns, und der Hydrocephalus hypersekretorius nichtentzündlicher Genese zu rechnen.

"Der dysraphische Hydrozephalus tritt in zwei Formen auf,

1. ohne Behinderung der abführenden Liquorwege: OSTERTAG bringt diese Form mit Verbildungen des Ependyms und des subependymären Lagers in Verbindung,

2. mit Behinderung der Liquorzirkulation: Passagestörungen bzw. Hindernisse können im Bereich des Foramen interventriculäre, des Aquaedukts, des 4. Ventrikels oder der großen Zisternen lokalisiert sein. Es kann sich nach GERLACH hierbei um tumorartige gliotische Mißbildungen, um abnorme Septenbildungen und (beim Aquaedukt) um die sog. Aquaeduktgabelung handeln" (DEGENHARDT (6)).

3. Die Mikrozephalie

Seltener als die Anenzephalie und die Hydrozephalie tritt der Mikrozephalus als angeborene Schädelmißbildung auf. Ähnlich wie beim Hydrozephalus adaptiert sich die Schädelkalotte dem sich entwickelnden Gehirn, welches in seiner Entwicklung und in seinem Wachstum hinter dem sich normal entwickeln den Gehirn zurückbleibt. Nach HANHART (19) ist die Mikrozephalie gekennzeichnet durch eine abnorme Kleinheit des Gehirns und der es umgebenden Schädelkapsel. VIRCHOW (aus HANHART) und später auch noch MINGAZZINI glaubten, daß bei mikrozephalen Schädeln die Nähte vorzeitig verknöchert seien. Der Zeitpunkt der Entstehung einer Mikrozephalie fällt jedoch in eine so frühe Entwicklungsphase, in welcher der Schädel noch ein weiches Gebilde darstellt, welches zeitlich noch weit von einer Verknöcherung entfernt ist (HANHART (19)). Beachtet man, daß die Schädelkalotte infolge der Kleinheit des Gehirns in ihrem Wachstum zurückgeblieben ist, so bietet sich als treffendere Bezeichnung für diese Krankheit der Begriff der Mikrenzephalie an. Während nämlich Mikrozephalie nur das äußere Erscheinungsbild bezeichnet, zielt der Begriff der Mikrenzephalie mehr auf die Ursache der Erkrankung. OSTER-TAG unterscheidet (aus DEGENHARDT (6) und HANHART (19)) folgende zwei Gruppen der Mikrozephalie:

- a. Die harmonische Form, mit allgemeiner Verkleinerung sämtlicher Hirnanteile,
- b. die dysharmonische Form, welche oft nur symmetrische Verkleinerungen bestimmter Hirnanteile aufweist, so z.B. Mikropolygyrie, bei der oft das Stammhirn und oft auch das Kleinhirn intakt sind.

"Die Mikrencephalie wird sehr oft fehlerhaft als eine Mikrocephalie bezeichnet. Eine Mikrocephalie, d.h. ein kleiner Kopf, liegt bei der Mikrencephalie vor, aber kann auch ohne Mißbildung angetroffen werden" (WRETE-ALMQUIST-WIKSELL (51)). GIACOMINI (aus HANHART (19)) gab eine Einteilung der Mikrozephalie in echte und Pseudoformen. Dabei wollte er unter echter Mikrozephalie nur die Formen mit ausschließlicher Verkleinerung des Hirnvolumens ohne sonstige pathologische Veränderungen verstanden wissen, während solche bei der fal-

schen Mikrozephalie vorhanden seien.

1. Mikrocephalia vera, als reine Entwicklungshemmung ohne pathologischen Befund.
2. Mikrocephalia spuria, als Mißbildung n u r durch pathologische Prozesse hervorgerufen.
3. Mikrocephalia combinata, wie 1. aber daneben noch pathologische Prozesse bestehend.

HANHART (19) diagnostiziert Mikrocephalia vera nur bei solchen Individuen, bei denen der Kopfumfang stark verringert, die Stirn sehr niedrig und fliehend gefunden wird und deren hochgradiger Schwachsinn auf eine primäre Unterentwicklung und Kleinheit des Gehirns schließen läßt. Dies sind wichtige Symptome, die bei der Diagnose eines Mikrozephalus bestehen sollten.

Das äußere Erscheinungsbild eines Mikrenzephalen ist gekennzeichnet durch die im Wachstum und somit in ihrer Größe zurückgebliebene Schädelkapsel (HANHART (19)) und vorzeitig geschlossenen Fontanellen; dadurch, daß der Gesichtsschädel in der Regel gut entwickelt ist, bietet sich in Kombination mit dem unterentwickelten Gehirnschädel ein sog. Vogelgesicht. Wachstum und Lebensdauer können nach HANHART selbst bei hochgradig Mikrenzephalen normal sein, doch ist Minderwüchsigkeit die Regel, eigentlicher Zwergwuchs findet sich dagegen selten. Die psychische Entwicklung ist in wechselndem Grade gehemmt (WRETE-ALMQUIST-WIKSELL (51)). Nach STRINGARIS (aus DEGENHARDT (6)) beträgt der Anteil Mikrenzephaler unter den jugendlichen Schwachsinnigen etwa 2,1%. Anatomisch zeigen sich bei den Mikrenzephalen folgende Besonderheiten: Das Gehirn mikrenzephaler Erwachsener erreicht höchstens ein Gewicht von 1000g. Die Gyri und Sulci weisen teilweise Entwicklungsstörungen auf, während das Kleinhirn in den meisten Fällen normal entwickelt ist. Die Pyramidenbahnen werden im Rückenmark schmaler oder können sogar gänzlich fehlen (WRETE-ALMQUIST-WIKSELL (51)).

Auf die Frage nach der Ätiologie bieten sich aus der Literatur wiederum die mögliche endogene und die oft wahrscheinlichere exogene Ursache zur Beantwortung an. HANHART schreibt in seiner Arbeit: "Nach Ergebnissen der Literatur ist die Mikrenzephalie ein pathogenetisch verschiedenartiges und oft

ungeklärtes Syndrom. Seine Ätiologie kann rein exogen sein, ist aber - weniger nach den noch unzulänglichen Erfahrungen an Zwillingen, als denen der Familienforschung - sehr oft hereditär im Sinne monomerer Rezessivität. Der klinisch und anatomisch umschriebene Begriff der Mikrocephalia vera entspricht dieser einfach rezessiv vererbten Form". Ähnliches sagt DEGENHARDT: "Ätiologisch sind für die Entstehung einer Mikrenzephalie zwei Möglichkeiten in Betracht zu ziehen: Überwiegend erbliche Bedingtheit und überwiegende exogene teratogene Einflüsse". Eine retrospektive Entscheidung für die eine oder andere Bedingtheit ist äußerst schwierig. Nach OSTERTAG ist die Frage eines äußeren evtl. infektiösen und geburtstraumatischen Einflusses auf die weitere Entwicklung des Gehirns gerade bei Mikrenzephalen nicht immer leicht zu beantworten. Die besonders auffälligen, vorzeitig geborenen Früchte, sowie Kinder mit endogenen hypoplastischen Anlagen seien wohl zu Geburtstraumen und etwaigen Infektionsschäden prädisponiert, sodaß man bei einem gewissen Prozentsatz von Verbildungen und hypoplastischen Anlagen nicht sagen könne, ob das Exogene oder das Endogene vorherrsche. Eine fetale Meningitis hemme die Abwanderung des Keimmaterials zur Hirnrinde in ganz erheblichem Maße (HANHART (19)). MINOWSKI (aus DEGENHARDT (6)) betont, daß die Ätiologie der Mikrenzephalie stark variere, daß dabei aber die Heredität eine ganz wesentliche Rolle spiele. KOMAI und KISHIMOTO (aus DEGENHARDT(6)) konnten durch planmäßige Forschung für die Mikrenzephalie einfach rezessiven, autosomalen Erbgang sichern. An Beispielen weist HANHART auf, wie verhängnisvoll Verwandtenehen im Hinblick auf eine dadurch bedingte Mikrenzephalie sein können. So sei in Holland wie in der Schweiz die Bevölkerung durch geographische und vor allem auch religiöse Schranken weitgehend getrennt und nur in den Städten ein höherer Grad von Panmixie vorhanden.

Als exogene, eine Mikrenzephalie verursachende Faktoren wären Strahlen, Seruminkompatibilität, Infektionskrankheiten, Uterustraumen und Toxine, aber auch aus Unkenntnis der Bestehenden Gravidität in Lebensweise, -rhythmus und -gewohnheiten unterlassene Rücksichten gerade in den ersten Schwangerschaftswochen zu nennen. Nach ROBERTS (aus UHLIG (47))

ist die strahlenempfindlichste Zeit der Zeitraum zwischen dem 18. und 39. Schwangerschaftstag. Während dieses Zeitraumes trifft eine evtl. Bestrahlung mitten in ein optimales Vorhandensein von Embryonalzellen. Während das Neuron eines Erwachsenen eine Bestrahlung von 10 000 r verträgt, sind 400 r für das embryonale Neurektoderm bereits die obere Grenze, und ein in der Bildung befindlicher Neuroblast wird bereits durch eine Strahlenbelastung von 40 r verändert. Wie wichtig diese bezügliche Berücksichtigungen sind, zeigt sich in der Tatsache, daß die Mikrenzephalie nach der Fehlgeburt das häufigste Ereignis einer Strahlenschädigung des menschlichen Keimes ist (UHLIG (47)). So waren von 11 Kindern, deren Mütter in Hiroshima innerhalb eines Radius von 1200 m vom Abwurfszentrum der Atombombe entfernt und im 1. Schwangerschaftstrimester waren, 7 Kinder mikrenzephal! Mikrenzephalie findet sich auch nach Infektionskrankheiten, welche die Mutter während der Embryonalperiode ihres Kindes durchmacht. So ist die Mikrenzephalie ein Teilsymptom des Gregg-Syndroms, das sich oft an Kindern zeigt, deren Mütter in der Zeit von der 1. - 12. Graviditätswoche an Rubeolen erkrankt waren (TÖNDURY (45)). Als Protozoenerkrankung, deren embryonale Gehirnschädigung eine Mikrenzephalie zur Folge haben kann, ist die Toxoplasmose besonders zu erwähnen (UHLIG (47)). Nach HANHART ist die Mikrenzephalie gelegentlich durch eine Hydrozephalie kompliziert, was deshalb erwähnenswert erscheint, da auch die Hydrozephalie schon als toxoplasmatisch geschildert wurde. Ein Kernikterus, durch ABO- oder Rh-Unverträglichkeit entstanden, aber auch ein Ikterus neonatorum anderer Genese zeigt als Folge des öfteren eine Mikrenzephalie, welche auf eine Schädigung des Gehirns zurückzuführen ist (UHLIG (47)). U.U. kann eine vorübergehende intrauterine Anoxie oder ein Toxin oder aber intrauterine Traumen sowie fetale Meningitiden die Ursache einer Mikrenzephalie sein (WRETE-ALMQUIST-WIKSELL (51), HANHART (19)).

Die äußere Erscheinung Mikrenzephaler mag nach dem Aufkommen der Deszendenztheorie die Vorstellung, es handle sich bei der Mikrenzephalie um eine atavistische Erscheinung, bedeutend unterstützt haben.

Als Teilsymptom findet sich die Mikrenzephalie bei folgenden

Syndromen (LEIBER - OLBRICH (29)):

Curtius I-Syndrom

Curtius III-Syndrom (wahrscheinlich Erbleiden)

Gregg-Syndrom

v. Graeffe-Sjögren-Syndrom (vereinzelt)

Greig-Syndrom, "keimdyplasmatisches Idiotie-Syndrom, am häufigsten durch Ovarialinsuffizienz der Mutter mit Nidationsstörungen und Plazentationsstörungen des Eies; Mütter dysplastischer Idioten befinden sich meist an der oberen und unteren Grenze des Hauptfortpflanzalters".

Norman-Wood-Syndrom

Sabin-Feldmann-Syndrom

Dyszephalie-Syndrom.

4. Die Turrizephalie

Die Turrizephalie als die vierte der hier zu besprechenden Mißbildungen erweist sich als eine in mancherlei Varianten anzutreffende Fehlbildung, welche als Teilsymptom in manchen Mißbildungskomplexen vertreten ist, von denen aber als wichtigste die Dysostosis craniofacialis C r o u z o n und die Akrokephalosyndaktylie A p e r t zu nennen sind. Die eigentliche Turrizephalie als selbstständige Mißbildung, sowie die beiden oben genannten Mißbildungssyndrome möchte ich ohne Berücksichtigung der durch die Turrizephalie noch mit gekennzeichneten Syndrome kurz schildern, da bei jenen andere überragende Symptome der Turrizephalie eine nur nachgeordnete Bedeutung überlassen und so in den Meldungen gar nicht als Turrizephalie erfaßt wurden oder aber wegen seiner Augenfälligkeit n u r als Turmschädel vermerkt wurden. Man unterscheidet beim Turmschädel die Untergruppen des konisch getürmten Oxyzephalus und des zylindrisch getürmten Turrizephalus sowie Übergangsformen (HAASE (18)). Nach GÜNTHER(17) ist die Turrizephalie zu mindestens 55% von Minderwuchs begleitet, und bei etwa einem Fünftel seiner Fälle fand er Schwachsinn geringen Grades. GÜNTHER stellt zur Turmschädelbetrachtung folgende Regeln auf:

1. Der Kopfumfang ist stets verkleinert (unter 53,5 cm)

2. Der Höhenindex des Kopfes ist stets anormal vergrößert
(über 77 cm)

3. Der Kalottenhöhenindex ist stets größer als 58 cm.
Dabei ist allerdings zu beachten, daß der Verminderung des Kopfumfanges nicht eine Verminderung der Schädelkapazität entspricht, es sei denn, es liege eine Mikrozephalie vor.

Durch eine verschieden stark ausgeprägte Steilstellung und Hypoplasie der vorderen Schädelgrube wird eine Hypoplasie der Orbita bedingt. Mit betroffen von dieser Hypoplasie sind meist auch das Keilbein, die Orbita sowie das Stirnbein und nicht selten auch der Oberkiefer (SCHÖNENBERG (40)). Während einige Autoren die Turmschädelbildung als Folge einer vorzeitigen Nahtverknöcherung sehen, sieht GÜNTHER in ihr eine anormale Ausgleicherscheinung als Folge der Hypoplasie der Schädelbasis. Es kann dabei neben diesem Ausgleich nach oben auch zu einem solchen nach unten kommen, was sich als Depression der mittleren Schädelbasis äußert ("basilare Lordose"), die bei besonders hochgradigen Fällen äußerlich durch eine tiefe Lage des Ohrloches gekennzeichnet ist (GÜNTHER (14)). Im allgemeinen besteht eine Wachstums- hemmung des oberen Gesichts- und vorderen Hirnschädels. Die vermehrten Impressiones digitatae, besonders im Stirnbein, weisen weniger auf erhöhten intrakraniellen Druck, als vielmehr auf eine unvollständige Verknöcherung dieses Schädelabschnittes hin (SCHÖNENBERG (40)). "Bei der Betrachtung der Dysostosis craniofacialis gewinnt man den bestimmten Eindruck, daß die gleiche, beim Turmschädel bereits beschriebene Wachstums- hemmung des Vorderkopfgebietes hier ebenfalls, jedoch weit exzessiver wirksam gewesen ist und weitere occipital bzw. facial gelegene Abschnitte mit ergriffen hat. Die Analyse der röntgenologischen Befunde zeigt jedenfalls, daß offenbar die Hypoplasie der vorderen und mittleren Schädelgrube, der Orbita und des Oberkiefers und der Stirnbeine den entscheidenden Befund bei Dysostosis craniofacialis darstellt, welche die eigenartige Physiognomie und Schädelform der Patienten erklärt. Die normalen Wachstumsgesetzen folgenden Augen finden beim Morbus Crouzon in der hypoplastischen Orbita keinen hinreichenden Halt oder Platz, wodurch ein Exophthalmus bedingt wird. Ähnliches gilt für die Zahnstel-

lunqsanomalien sowie den hohen spitzen Gaumen bei der Dysostosis craniofacialis. Die Schädelform bei der Akrokephalosyndaktylie A p e r t ist nach COCCHI uncharakteristisch und soll entweder mehr dem Turmschädel oder der Schädelform bei der Dysostosis craniofacialis gleichen. Nach VOGT, NAGER und REYNER gehören Gesichtsdeformationen nicht zum Bild der Akrokephalosyndaktylie..... Bei der Akrokephalosyndaktylie bestehen zweifelsohne deutliche Übergänge zum Turrizephalus bzw. zu der Dysostosis craniofacialis. Hierbei haben wir den stärksten Ausprägungsgrad der gleichen Störung vor uns, welche bei den beiden anderen Krankheitsbildern wirksam ist und hier nun auch die Akren ergriffen hat. Ein grundsätzliches Abtrennen des Morbus Apert vom Morbus Crouzon ist nicht gerechtfertigt, zumal das gemeinsame Auftreten von beiden Krankheiten in e i n e r Familie (vgl. die Beobachtung von CHOTZEN) eine Zusammengehörigkeit nahelegt" (SCHÖNENBERG (40)).

VOGT ist der Meinung, daß die Dysostosis craniofacialis und die Akrokephalosyndaktylie sowie die anderen beschriebenen Zwischenformen eine Kombination mehr oder weniger selbständiger Merkmale seien, die sowohl isoliert als auch mit anderen kombiniert auftreten könnten. Aus diesem Grunde faßt er sie in einer Gruppe zusammen und bezeichnet sie als cranio-digito-faciale Anomalie. Wenn das eine oder andere Merkmal in der einzelnen Beobachtung stärker oder schwächer ausgeprägt ist, sei hieraus noch keine Sonderform abzuleiten. Nach VOGT ist die Genese dieser Mißbildung unklar. Der gleiche Autor sagt zur Pathogenese der Turrizephalie, daß die Annahme, es ständen mutative Komponenten in einem ursächlichen Zusammenhang mit dieser komplexen Mißbildung, die größte Wahrscheinlichkeit für sich habe.

WOLF (50) schildert einen Fall von M. Crouzon in einem slowenischen Ort, wo sich die Mehrzahl der Sippen seit etwa 1490 unter dauerndem peristatischen Einfluß erhöhter Erdbodenradioaktivität und der Quecksilberdämpfe eine markante Kopfkongfiguration zugezogen hat, die in der Familie des beschriebenen Falles nahezu Erbcharakter angenommen habe. In diesem Falle sei dieses allgemeine Schädelmerkmal in craniofaciale Dysostosis übergegangen. Die erhöhte Erdboden-

strahlung ist durch das den Quecksilbererzen beigemengte Uranerz bedingt, die wohl im Laufe der Jahrhunderte und Jahrzehnte als Folge einer Genmutation den M. Crouzon bedingt habe. Manche Forscher haben sich auf Grund ihrer Beobachtungen, nach denen die Turrizephalie familiär aufgetreten ist, für die Erbllichkeit dieser Mißbildung entschieden (HAASE (18)). Die Untersuchungen in der Zwillingsforschung von SIEMENS und v. VERSCHUER (aus HAASE (18)) sind für das Aufdecken der Ätiologie auf genetischer Grundlage wichtig. So sah SIEMENS bei 4 eineiigen Zwillingspaaren diskordantes Verhalten, doch könnte es sich hier vielleicht nur um Hochköpfigkeit infolge Raumenge gehandelt haben. V. VERSCHUER beobachtete zwei Fälle, bei denen die Zwillinge eine Turrizephalie aufwiesen (HAASE (18)). Zweifellos kommt bei der Ausbildung dieser Mißbildung genetischen Faktoren eine große Bedeutung zu, wenn auch bislang noch zu wenig bekannte Fälle für eine klare Bestätigung der erblichen Bedingtheit bekannt sind. An dieser Stelle möchte ich aber auf die Kombination der Turrizephalie mit der konstitutionellen hämolytischen Anämie (Kugelzellenanämie) verweisen, von welcher bekannt ist, daß sie dominanten Erbgang zeigt. Zwar sind für diese Erkrankung der Ikterus und der Milztumor pathognomonisch, der Turmschädel dabei aber so ein charakteristisches Kennzeichen, daß ihre Diagnose dadurch erhärtet wird (HEILMEYER (21), FANCONI - WALLGREN (12)). Den endogenen stehen die exogenen Faktoren gegenüber. Es besteht bei ihrer Erörterung die Gefahr, daß sich zu leicht mutmaßliche ursächliche Faktoren als tatsächlich ursächliche anbieten.

Vielfach findet sich heute noch in der Literatur die spekulative Betrachtungsweise des Entstehungsmechanismus der Turrizephalie, der allen anderen Faktoren voran eine vorzeitige Schließung der Schädelnähte zugrundeliegt. Das Ergebnis dieses Entstehungsmechanismus wäre, vorausgesetzt, alle Schädelnähte schlossen sich vorzeitig, eine Mikrozephalie (SCHÖNENBERG (40)), SCHÖNENBERG berichtet, gestützt auf die Beobachtungen an seinem Krankengut, daß die turrizephalie Schädelform von der Existenz der Coronarnäht unabhängig sei. Es bestehe insgesamt eine Wachstumshemmung des oberen Gesichts- und vorderen Hirnschädels.

"Aus klinischen, röntgenologischen, anatomischen und experimentellen Befunden bzw. Ergebnissen geht hervor, daß die Ursache der Turrizephalie nicht allein in einer prämaturen Synostose der Sutura coronaria, allgemein die Ursache von Dyszephalien nicht in einer vorzeitigen Verknöcherung von Schädelnähten beruhen kann..... Beim Brauch mancher Völkerrassen, durch über lange Zeit angelegte Kopfbandagen den Schädel künstlich zu deformieren, kommt es nie zur Ausbildung prämaturer Synostosen" (SCHÖNENBERG (40)). Einerseits ist eine häufige Koinzidenz von prämaturer Nahtsynostose und Dyszephalie tatsächlich erwiesen, nicht selten jedoch fehlt auf der anderen Seite beim Turrizephalus eine Synostose der Coronarnaht (SCHÖNENBERG (40)). Die Konzeption der Ätiologie des Turrizephalus mit der primären Synostose der Schädelnähte wird VIRCHOW zugeschrieben (SCHÖNENBERG (40)). Die vorzeitige Nahtverknöcherung kommt nach GÜNTHER sekundär infolge Anomalie der Blutversorgung zustande, außerdem aber noch durch die genotypisch oder durch Keimschädigung bedingte Unterentwicklung des Schädelgrundes, die durch Verkleinerung des Schädelumfanges erkennbar wird. "H. SCHMIDT glaubt eine Unterscheidung der künstlichen von einer ererbten Deformierung dadurch vornehmen zu können, daß bei einem erworbenen Turmschädel die Schädelnähte noch erhalten sind" (HAASE (18)). Nach DOERR (aus SCHÖNENBERG (40)) wäre als mögliche Ursache einer bleibenden pathologischen Schädelform eine lange Geburtsdauer anzunehmen. GASSLER (14) folgert in seinen Erörterungen, daß ein isolierter, nicht erblicher Turmschädel mit einem Geburtstrauma vorrangig in Form eines protrahierten Geburtsverlaufes in Zusammenhang zu bringen sei. Es zeigten dabei nämlich Erstgeborene mit normalerweise schon längerer Austreibungsperiode eine gewisse Prävalenz. GASSLER (14) gibt zu bedenken, daß etwa 96% aller Geburten Kopflagen, davon wiederum 95% Hinterhauptslagen seien, bei denen der Schädel als vorangehender Teil dem Geburtstrauma besonders ausgesetzt sei. Als traumatisierend nimmt GASSLER (14) Besonderheiten des Beckens und u.a. bei Erstgebärenden die lange Austreibungszeit und bei alten Gebärenden den Rigor der Gewebe an. Nach GASSLER ist das männliche Geschlecht von der Turrizephalie bevorzugt

betroffen. Die Annahme der geburtstraumatisch bedingten Genese der Turrizephalie ließ sich aber bis heute noch nicht bestätigen (SCHÖNENBERG (40)). "GREWEL sieht das Problem des Turrizephalus in einer fehlerhaften Anheftung - entweder zu hoch oder unter einem anderen Winkel - des ontogenetisch jüngeren Teils. Die Hypoplasie des Oberkiefers, der Orbita und der ossa frontalia wäre aber hiermit nicht befriedigend begründet. GÜNTHER (17) folgert aus seinen Untersuchungen, daß als sicheres Resultat der Turmschädelforschung die Hypoplasie der Schädelbasis an die erste Stelle zu setzen sei" (SCHÖNENBERG (40)). Es gibt sowohl intrauterine als auch später mechanische Einflüsse (Lage), außerdem Formveränderungen durch Erkrankungen des Knochensystems (Lues, Rachitis, Ostitis deformans Paget, Leontiasis ossea usw.), des Gehirns und der Hirnhäute, die zu einer turrizephalen Schädelkonfiguration führen können (HAASE (18)).

"Nach SAETHRE kommen als Ursache des Turmschädels drei Möglichkeiten in Betracht:

1. Intrakranielle Hypertension
2. Örtlich mechanische Kompression
3. Infektion" (HAASE (18)).

Neben diesem rein mechanisch bedingten Zustandekommen soll die Turrizephalie genannt werden, welche als Folge einer pathologisch aberrierten Blutphysiologie entsteht. Außer der mit dem konstitutionellen Ikterus (HEILMEYER (21)) kombinierten Turrizephalie, kommt diese auch noch bei der Polycythämie vor, besonders, wenn diese sich früh manifestierte. Dabei führt die durch Überfunktion des myeloischen Gewebes bedingte Deformation der Schädelknochen zur Ausbildung eines Turrizephalus (BÜRGER (5)).

"GÜNTHER betrachtet den Turmschädel in seinem Zusammenhang mit einem umfassenden konstitutionellen Anomaliekomplex. Dabei wird als konstanter Anomaliekomplex die bei einem Individuum in konstitutioneller Bindung vorkommende Kombination anormaler Merkmale bezeichnet, im Gegensatz zur Zufallskombination. Es handelt sich dabei entweder um eine Koppelung anormaler Gene oder um eine embryonale Entwicklungsstörung mehrerer Anlagen. Insgesamt unterscheidet GÜNTHER (17) folgende Erscheinungsbilder:

- a. Dyskranio - Dysopie
- b. Akranio - Dyshämie (dabei sei auf die mögliche Kombination von Turmschädel und hämolytischem Ikterus hingewiesen).
- c. Akranio - Dysphalangie (Kombination von Turmschädel mit Anomalien der Extremitätenenden).
- d. Akrokephalie neuro-endokrina (Akrokephalie, Hexadaktylie, Opticusatrophie, Pigmentanomalie der Retina, Hemeralopie, Imbezillität und Dystrophia adiposogenitalis)

RIEPING endlich führt diese Mißbildung auf eine Keimvariation zurück, die eine Verschiebung der primären Ossifikationszentren der Stirn- und Scheitelbeinhöcker bewirkt und zu ihrer frühzeitigen Synostose führt, deren Folge dann der Turmschädel ist. Wie dem auch sei, die Erblichkeit steht für einen großen Teil der vorkommenden Turmschädel fest" (HAASE (18)).

C) Eigene Untersuchungen

I. Überblick über das Untersuchungsgut und Aufteilung desselben nach dem Geschlecht.

Von den registrierten Fällen einer angeborenen Mißbildung konnten im Zeitraum vom 1. Januar 1959 bis zum 31. Dezember 1966 durch die Auszählung der vorliegenden Meldebögen für Bayern 845 Anen-, Hydro-, Mikro-, und Turrizephali⁺ ermittelt werden. Die auf die einzelnen Jahre treffende Mißbildungsquote ist in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt als Gesamtzahl der Mißbildungen sowie unterteilt nach dem Geschlecht. Alle diese Meldungen über Fehlbildungen, welche keine Angabe über Geschlecht enthielten, sind unter der Bezeichnung "anonymi" zu finden.

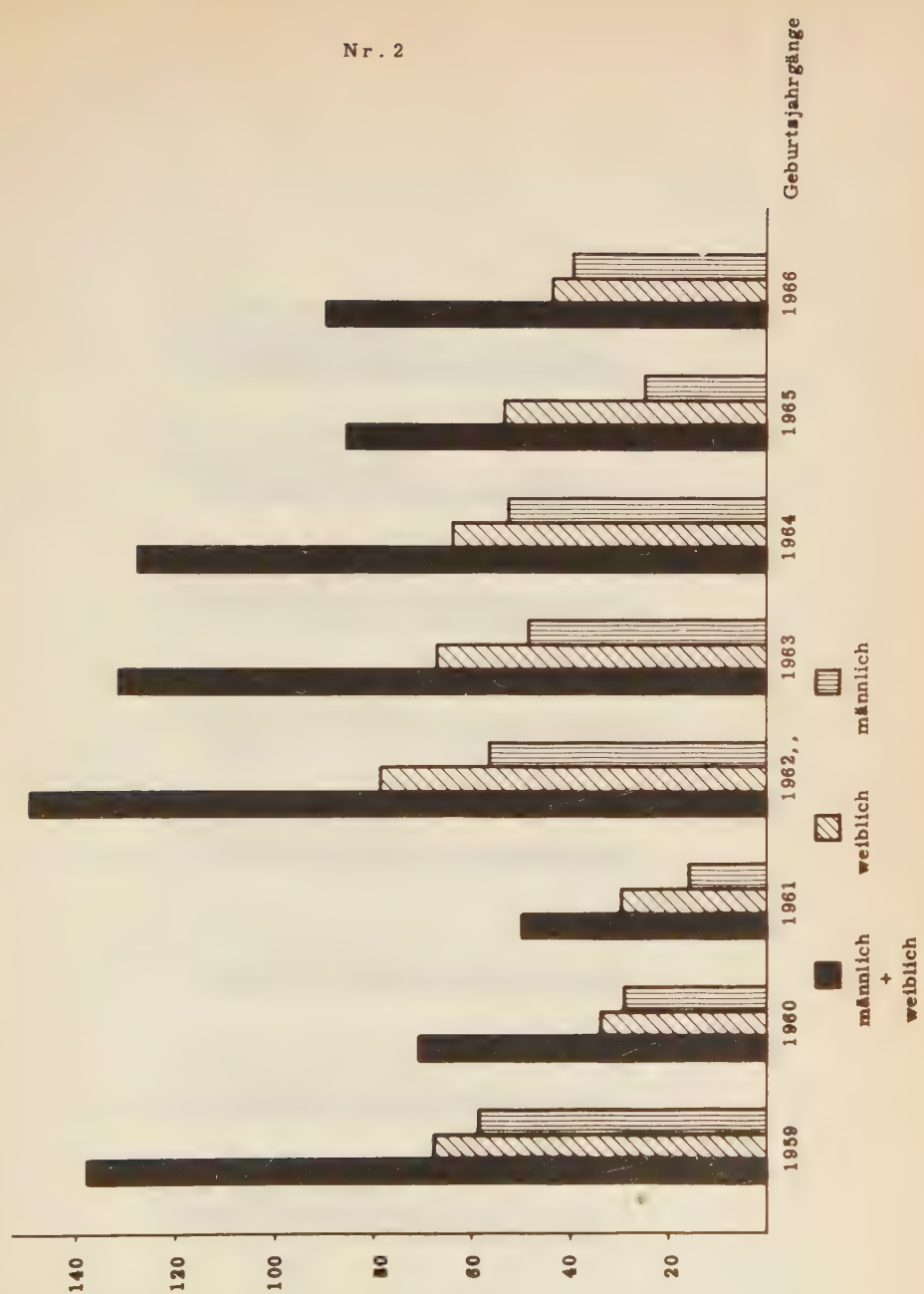
Nr. 1				
Jahr	gesamt	männlich	weiblich	anonymi
1959	138	59	68	11
1960	71	29	34	8
1961	50	16	30	4
1962	150	57	79	14
1963	132	49	68	15
1964	128	53	64	11
1965	86	25	54	7
1966	90	40	44	6
	845	328	441	76

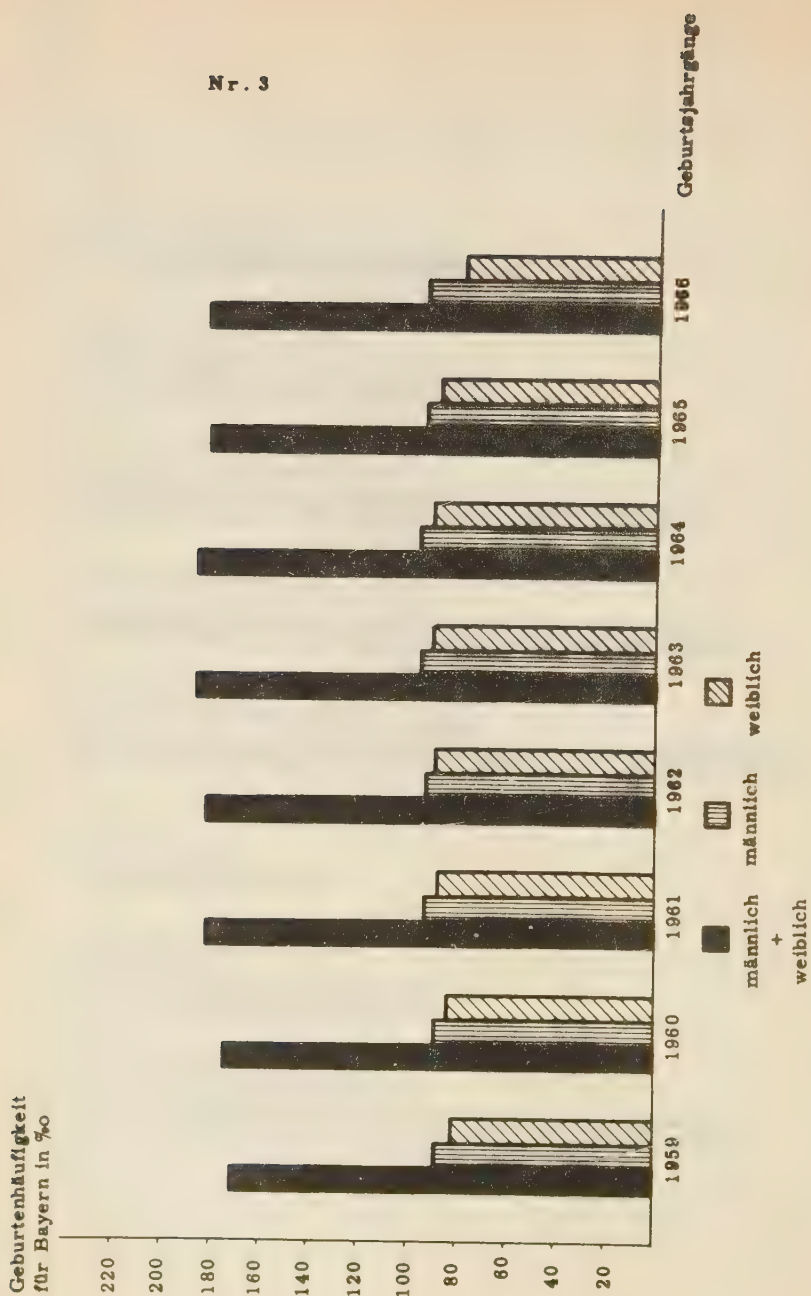
Die graphische Darstellung Nr. 2 möge der besseren Veranschaulichung der Zahlenwerte aus Tabelle Nr. 1 dienen.

Es läßt sich für das Jahr 1962 ein Häufigkeitsmaximum der AHMT - Mißbildungen feststellen (n = 150), wobei das Verhältnis männlich : weiblich : anonymus 38 : 52,7 : 9,3 in Prozent beträgt. Vergleicht man anschließend dasselbe Verhältnis von den Jahren 1959 bis einschließlich 1966, so ist die

⁺Im folgenden werden aus Gründen der leichteren Lesart die vier angegebenen Mißbildungen, wenn von ihnen zusammen die Rede ist, als AHMT - Mißbildung bezeichnet.

Zahl der Missbildungen





annähernde Konstanz des Verhältnisses, aber auch das nahezu konstante Überwiegen der weiblichen über die männlichen Mißbildungsträger augenfällig. Prozentuales Verhältnis für die Jahre 1959 - 1966 männlich : weiblich : anonymus beträgt 38,8 : 52,2 :

9. Aus der Darstellung Nr. 3 ist die Gesamtzahl der Geburten in Bayern für die einzelnen Jahrgänge sowie das prozentuale Verhältnis der männlichen zu den weiblichen Neugeborenen zu ersehen. Das Schaubild läßt einen kontinuierlichen Anstieg bis 1964 erkennen, vom Jahre 1965 an sinken die Zahlen wieder leicht. Das prozentuale Verhältnis des männlichen zum weiblichen Geschlecht bei den Neugeborenen insgesamt ändert sich in den einzelnen Geburtsjahrgängen nur geringfügig und liegt im Durchschnitt bei 51,41 : 48,58.

Wie oben angeführt, beträgt die Gesamtzahl der AHMT - Mißbildungen für den Zeitraum 1959 - 1966 insgesamt 845. Im gleichen Zeitraum beträgt die Zahl aller Neugeborenen in Bayern 1 450 983. Setzt man diese Zahlen zueinander in Relation, so trifft ein AHMT - Anteil von 0,6 auf 1000 Neugeborene. Nach SALLER (39) wird aber nur der kleinere Teil der in Bayern geborenen Mißbildungen erfaßt, weil etwa 70% aller Kinder in Kliniken geboren werden und nur die frei praktizierenden Hebammen zur Meldung verpflichtet sind.

II. Aufteilung nach den Regierungsbezirken Bayerns.

Die Tabelle Nr. 4 zeigt die Verteilung der Geburten auf die einzelnen Regierungsbezirke und zum Vergleich die jeweilige Gesamtzahl der AHMT - Mißbildungen.

Nr. 4

Gebiet	Gesamt- geburten	Mißbildungsträger gesamt	auf 1000 Geburten
Oberbayern	389 950	250	0,64
Niederbayern	164 172	111	0,67
Oberpfalz	150 902	120	0,79
Oberfranken	160 654	75	0,46
Mittelfranken	190 130	82	0,43
Unterfranken	183 589	75	0,4
Schwaben	211 586	132	0,62
	1 450 983	845	

Oberbayern steht mit 389 950 Geburten an der Spitze aller bayerischen Regierungsbezirke, woraus sich auch der größte Anteil an AHMT - Fällen erklärt. Die Reihenfolge in der Häufigkeit von AHMT - Mißbildungen absolut betrachtet lautet: Oberbayern, Schwaben, Oberpfalz, Niederbayern, Mittelfranken und mit je gleicher Mißbildungszahl Ober- und Unterfranken.

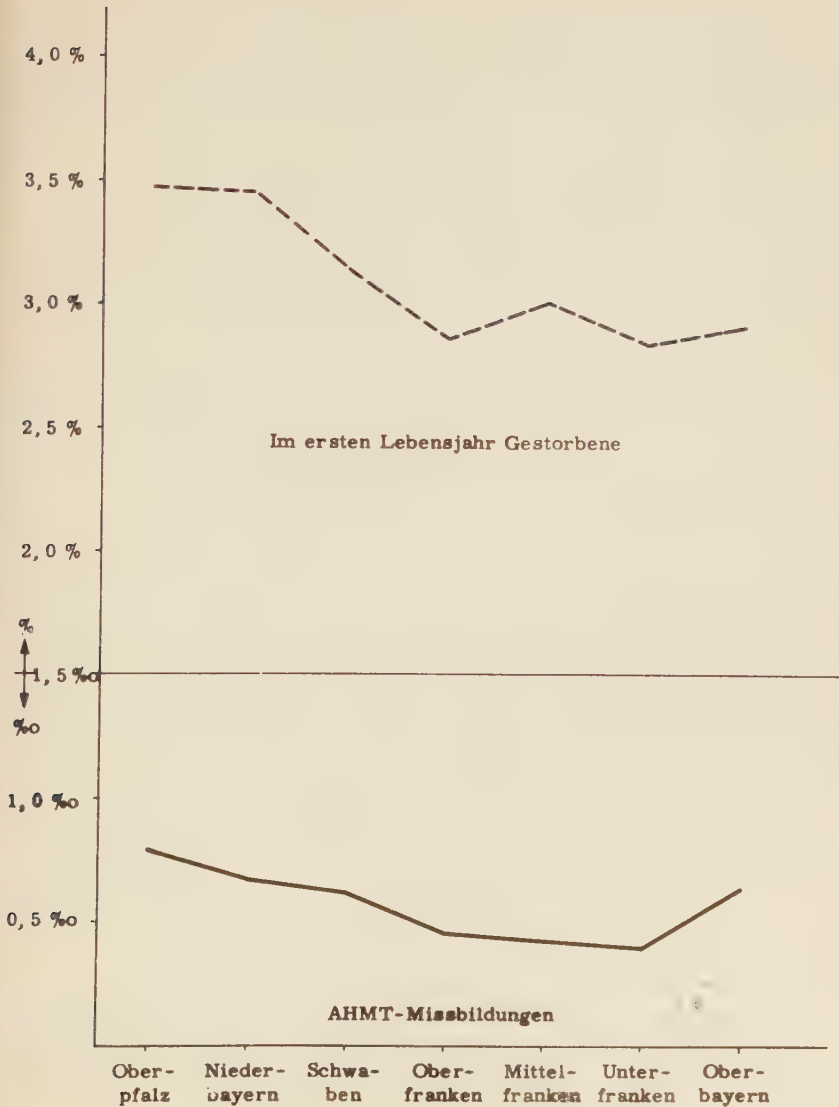
Die relative Betrachtung der AHMT - Verteilung auf je 1000 Neugeborene, ergibt für die einzelnen Regierungsbezirke ein anderes Bild. Danach ändert sich die Reihenfolge so, daß die Oberpfalz an erster Stelle steht, gefolgt von Niederbayern, Oberbayern, Schwaben, Ober-, Mittel- und Unterfranken. Diese Tatsache verliert von ihrem Eindruck, wenn man sich vor Augen hält, daß in den an der Spitze rangierenden Gegenden der größte Teil der Bewohner der ländlichen Bevölkerung angehört, welche wegen einer Geburt nicht so leicht den Weg ins Krankenhaus findet, sondern die zur Meldung von Mißbildungen, im Gegensatz zu den Ärzten, verpflichteten Hebammen herbeizieht. Für die Oberpfalz mit seinem großen Anteil am Bayerischen Wald und seinem sicher spärlichen Anteil an größeren Krankenanstalten und Entbindungsheimen sind die Hebammen und die Entbindungen durch diese und somit auch die Mißbildungsmeldungen häufiger als in anderen Regierungsbezirken.

Die graphische Darstellung Nr. 5 zeigt die Verteilung der Geburten von AHMT - mißbildeten prozentual zu den Gesamtgeburten und den Anteil der im ersten Lebensjahr gestorbenen Säuglinge bezogen auf 1000 Gesamtgeborene.

Die Höhe der Säuglingssterblichkeit im ersten Lebensjahr zeigt gewisse Parallelen mit der Häufigkeit von AHMT - Mißbildungsfällen. Im Regierungsbezirk Oberpfalz findet sich der größte Anteil mit 34,7% der Gesamtgeborenen, während Unterfranken mit 28% auch hier wieder die geringste Quote aufweist. Der Anteil der anderen Regierungsbezirke variiert um 30%.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Dr. W. Maier vom Statistischen Landesamt für die Zusendung des bevölkerungsstatistischen Zahlenmaterials danken.

Nr. 5



III. Untersuchungen über den Einfluß des Alters der Mutter und der Geburtsreihenfolge.

Die Abhängigkeit der Entstehung von Mißbildungen überhaupt, vom Gebäralter der Mutter und der Geburtsreihenfolge ist von BÜCHNER (4), Kl. GOERTTLER (15), KRONE (27) und RÜBSAAMEN (37) dargestellt worden. Alle diese Autoren kommen auf Grund ihrer Untersuchungen und Beobachtungen zu dem Ergebnis, daß sowohl das Gebäralter der Mutter als auch die Geburtsreihenfolge von entscheidendem Einfluß auf das Zustandekommen von Mißbildungen sein kann. Durch das Altern des ganzen Organismus kommt es zu einer Erschöpfung gerade des biologisch überaus aktiven weiblichen Genitale. Multipare Mütter sind nun dieser Entwicklung zusätzlich durch ihr dazu erforderliches Lebensalter ausgesetzt. Es kommt bei ihnen noch hinzu, daß durch mehrere Geburten nicht nur alternsmäßig, sondern auch eben durch die Beanspruchung während der Schwangerschaften die genitalen Gewebe durch Erschöpfung ihren funktionsnötigen Turgor verlieren (BÜCHNER (4), Kl. GOERTTLER (15), KRONE (27) und RÜBSAAMEN (37)).

1. Das Alter der Mütter

In der Tabelle Nr. 6 und in der graphischen Darstellung Nr. 7 soll das Alter der Mütter aller AHMT - Mißbildeten der Geburtsjahrgänge 1959 - 1966 ($n = 845$) verglichen werden mit dem der Mütter aller im gleichen Zeitraum Neugeborenen ($n = 1\,321\,504$). Die Zahl der unehelichen Kinder beträgt in dieser Zeit $n = 110\,833$ und der Totgeborenen $n = 18\,646$. Diese Zahlen sind bei dem folgenden Vergleich nicht berücksichtigt.

Nr. 6

Gebäralter der Mütter

	unter 21		21 - 25		25 - 30		30 - 35	
	n	%	n	%	n	%	n	%
AHMT-Mißb.	102	12,17	207	24,5	242	28,64	138	16,21
Gesamtgeb.	97606	7,38	329018	24,9	436741	32,95	263620	19,98

	35 - 40		40 - 45		45 u. älter		unbekannt	
	n	%	n	%	n	%	n	%
AHMT-Mißb.	87	10,3	22	2,6	2	0,24	45	5,33
Gesamtgeb.	146617	11,18	44603	3,35	3083	0,24	216	0,01

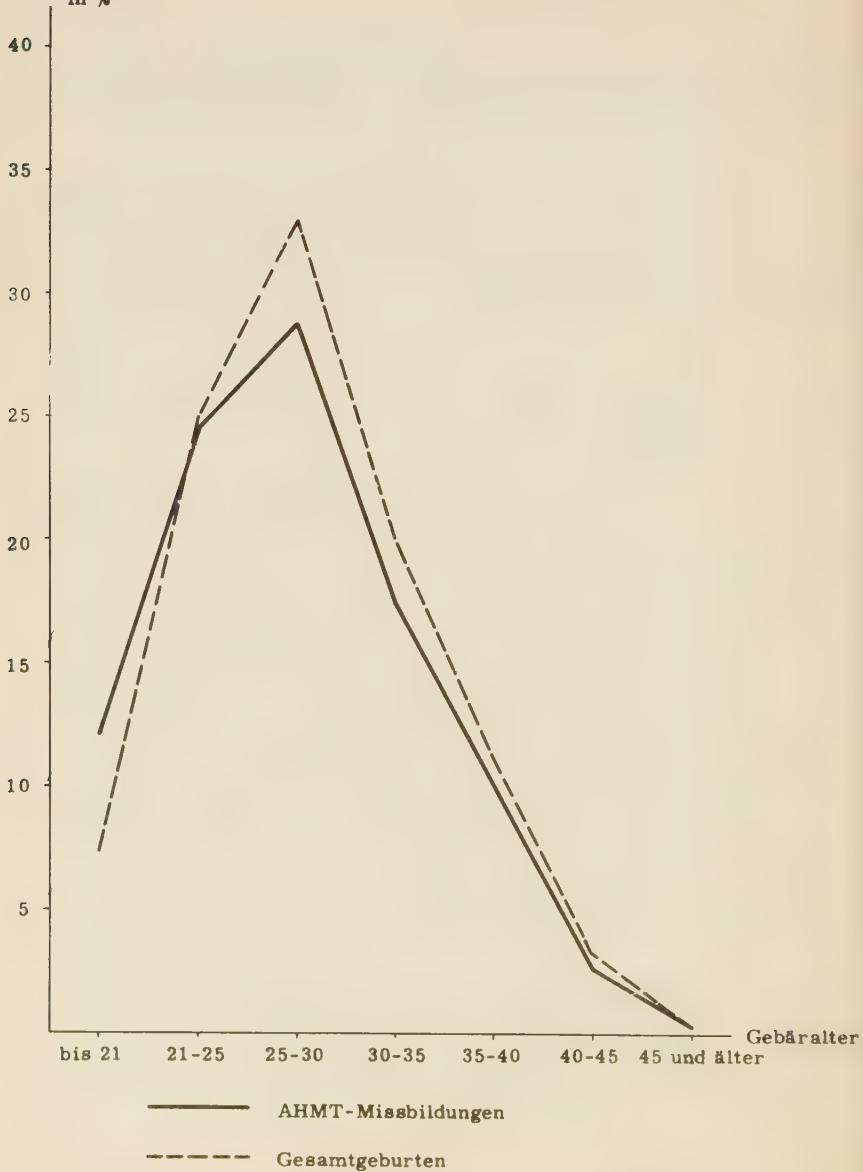
In der Tabelle Nr. 6 und der graphischen Darstellung Nr. 7 wird der Einfluß des Gebäralters auf die Häufigkeit der AHMT - Mißbildungen veranschaulicht.

Bedeutungsvoll ist, daß bei Müttern unter 21 Jahren die AHMT - Fälle häufiger auftreten. Bei Erstgebärenden, wozu wohl die Mütter unter 21 Jahren zu rechnen sind, ist diese Erscheinung auch durch anatomische und physiologische Besonderheiten zu erklären. Eben durch die erste Gravidität wird auf hormonellem Wege eine evtl. zweite Geburt erleichtert. Während der Gesamtgeburtenanteil der unter 21jährigen bei 7,38% liegt, findet sich ihr AHMT - Geburtenanteil bei 12,17%. Dagegen weisen die Altersklassen der 25 - 35 Jährigen ein günstigeres Verhältnis der Mißbildungsrate zur Geburtsrate auf, welches bei 35jährigen und älteren Müttern wieder nahezu konstant eine ungünstigere Verteilung zeigt. Unter der Rubrik "unbekannt" sind diejenigen Mütter zusammengefaßt, von denen keine Altersangabe in den Meldungen zu finden war.

In der graphischen Darstellung Nr. 8 wird die Verteilung der AHMT - Mißgeburten im Jahre 1962 nach dem Alter der Mütter mit den zwischen 1959 und 1966 insgesamt ehelich lebendgeborenen Kindern (n = 1 321 504) verglichen.

GEBÄRALTER DER MÜTTER
1959 - 1966

Geburtenzahlen
in %

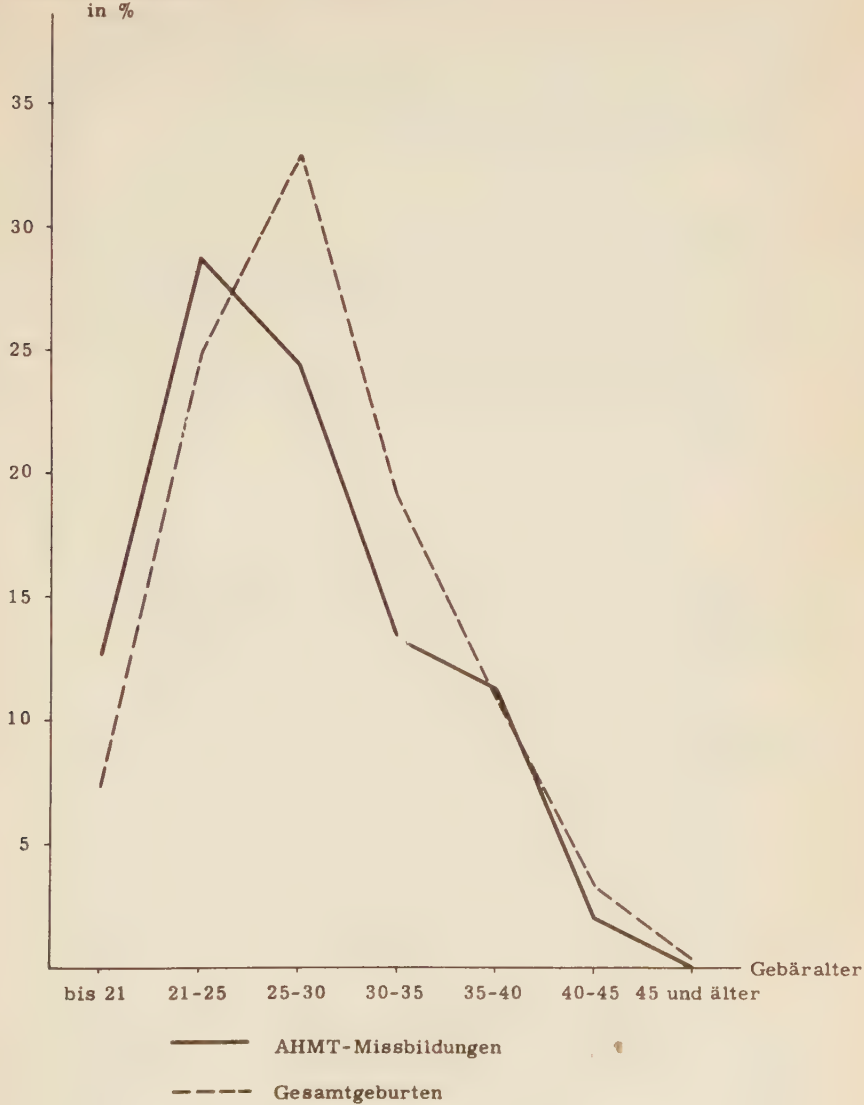


GEBÄRALTER DER MÜTTER

1962

Geburtenhäufigkeit

in %



Es ist auffallend, daß 1962, dem Jahr mit den meisten AHMT - Geburten (n = 150), dieses erhöhte Vorkommen zu Lasten der bis 25 Jährigen geht. Eigenartigerweise zeigt sich im Jahre 1962 für die Altersklasse der 25 - 35jährigen Mütter ein noch günstigeres Verhältnis der AHMT - Geburten zur Gesamtzahl der Geburten als im Durchschnitt für die Jahre 1959 bis einschließlich 1966.

2. Die Geburtenreihenfolge

In der Tabelle Nr. 9 und der Darstellung Nr. 10 wird der Einfluß der Geburtenreihenfolge auf das Zustandekommen von AHMT - Mißbildungen untersucht. Zu diesem Zweck wird der prozentuale Anteil der AHMT - Fälle bei dem jeweils 1. bis n-ten Kind dem prozentualen Anteil aller ehelich 1. bis n-ten Lebendgeborenen gegenübergestellt in den Jahren 1959 bis 1966.

Nr. 9

	1.Kind	2. K.	3.K.	4.K.	5.K.
AHMT-MiBb. in %	38,94	22,25	15,38	7,57	2,96
Gesamtgeb. in %	38,94	30,63	15,87	7,44	3,51

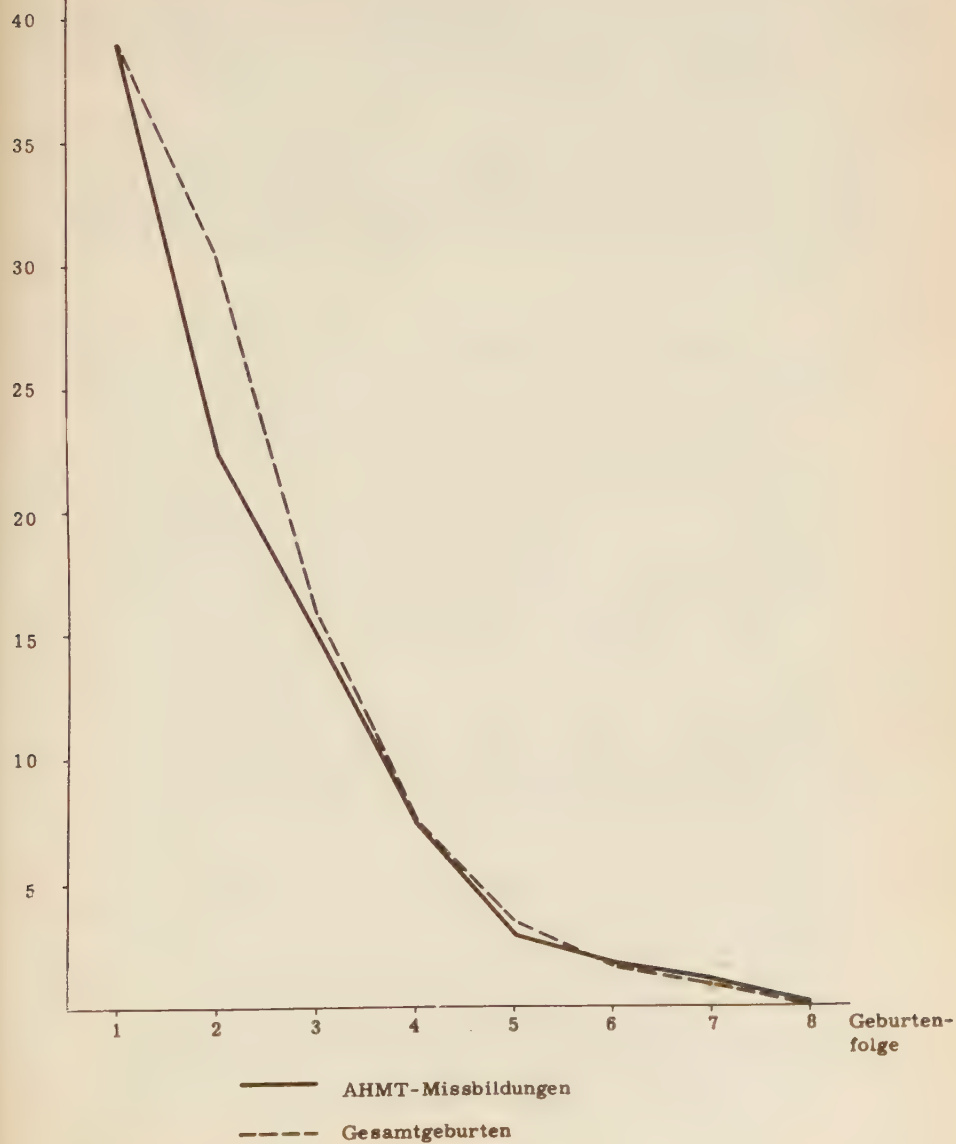
	6.Kind	7.K.	8.K.	9.K.	unbek.
AHMT-MiBb. in %	1,78	1,18	0,71	-	9,23
Gesamtgeb. in %	1,73	0,88	0,47	0,53	-

Wie deutlich zu sehen ist, zeigen Erstgeborene am häufigsten eine AHMT - Fehlbildung. Ihr prozentualer Anteil an der AHMT - Gesamtzahl in Bayern weist den gleichen Zahlenwert auf wie der prozentuale Anteil aller Erstgeborenen an der Gesamtgeburtenszahl in Bayern zwischen 1959 und 1966. Zwischen dem jeweils 2. und 6. Kind ist das Verhältnis zugunsten der nicht mit dieser Fehlbildung Behafteten zurückgegangen, während ab dem 6. Kind dieses Verhältnis wieder nach der ungünstigen Seite hin ansteigt. Die große Zahl von erstgeborenen Kindern mit AHMT - Fehlbildungen sowie die leicht erhöhten Zahlen für die Geburtsfolgen vom 6. bis einschließlich

GEBURTSREIHENFOLGEN

Geburtenzahl

in %



lich 8. Kind scheinen in einer gewissen Beziehung zu dem Alter der Mütter zu stehen. Die Mütter der Altersklasse von 16 - 21 Jahren haben die meisten AHMT - Kinder geboren. Dies mag seine Ursache darin haben, daß zu dieser Altersklasse die größte Anzahl der Erstgebärenden gehört. Eine Zunahme der AHMT - Geburten bei Müttern zwischen 35 und 45 Jahren dürfte seine Erklärung darin finden, daß 6. und weitere Kinder hauptsächlich von Müttern dieser Altersklasse geboren werden. Nach der Signifikanzrechnung mit Hilfe des χ^2 - Verfahrens besteht zwischen den Geburtsreihenfolgen bei den AHMT - Mißbildungen und den in Bayern insgesamt geborenen Kindern ein statistisch gesicherter Unterschied. Die Irrtumswahrscheinlichkeit ist geringer als 5%.

IV. Die Verteilung der AHMT - Geburten auf die einzelnen Monate.

Bei der Aufstellung einer Tabelle mit der Verteilung der AHMT - Geburten auf die einzelnen Monate ist es wieder notwendig, Bezug auf die Gesamtgeburten zu nehmen. Die durchschnittliche Geburtenverteilung aller Neugeborenen auf die einzelnen Monate der Jahre 1959 bis einschließlich 1966 wurde durch Zusammenfassung aller gleichen Monate ermittelt. Der prozentuale Geburtenanteil der einzelnen Monate untereinander ist für alle 8 Jahre in etwa gleich. Ebenso gleichbleibend ist ungefähr auch der prozentuale Geburtenanteil der gleichen Monate der einzelnen Jahrgänge.

In der Tabelle Nr. 11 und der graphischen Darstellung Nr. 12a werden die Gesamtgeborenen auf die einzelnen Geburtsmonate verteilt, mit den auf dieselbe Weise zusammengestellten AHMT - Fällen verglichen.

Die AHMT - Geburten zeigen, bezogen auf die einzelnen Monate im Januar ein Maximum. Während in den Folgemonaten die Häufigkeit unserer Mißbildungen abnimmt, ist in den Monaten Mai bis Juli wiederum ein Anstieg zu beobachten. Die

Bei den Herren Dipl. Mathematikern von IBM und vom Statistischen Landesamt möchte ich mich für die Unterstützung bei den Berechnungen bedanken.

Nr. 11

	Januar		Februar		März		April	
	Anzahl	%	Anz.	%	Anz.	%	Anz.	%
AHMT-Mißb. in %	94	11,12	79	9,35	72	8,52	61	7,22
Gesamtgeb. in %	124967	8,61	120337	8,29	135386	9,33	125295	8,64

Mai		Juni		Juli		August		September	
Anz.	%	Anz.	%	Anz.	%	Anz.	%	Anz.	%
89	10,53	77	9,11	78	9,23	55	6,51	71	8,4
1128191	8,84	119539	8,24	120800	8,33	117730	8,11	118583	8,17

Oktober		November		Dezember		insgesamt	
Anz.	%	Anz.	%	Anz.	%	Anz.	%
68	8,05	44	5,21	57	6,75	845	100
113215	7,8	110261	7,6	116679	8,04	1450983	100

Kurve zeigt also zwei Maxima, das erste Januar und das zweite in den Sommermonaten Mai bis Juli.

Wenn man die häufigsten der hier besprochenen vier Mißbildungen gesondert betrachtet, so ergibt sich in den Jahrgängen 1959 - 1966 für die Anen- und die Hydrozephalie eine sehr ähnliche Verteilung über die Monate, was in der graphischen Darstellung Nr. 12b veranschaulicht wird.

Ich möchte an dieser Stelle auf eine Arbeit von K. SALLER (39) verweisen: "Über die Häufigkeit von Mißbildungen in Bayern", in welcher meine diesbezüglichen Untersuchungsergebnisse in einer ähnlich verlaufenden graphischen Darstellung eine Bestätigung finden.

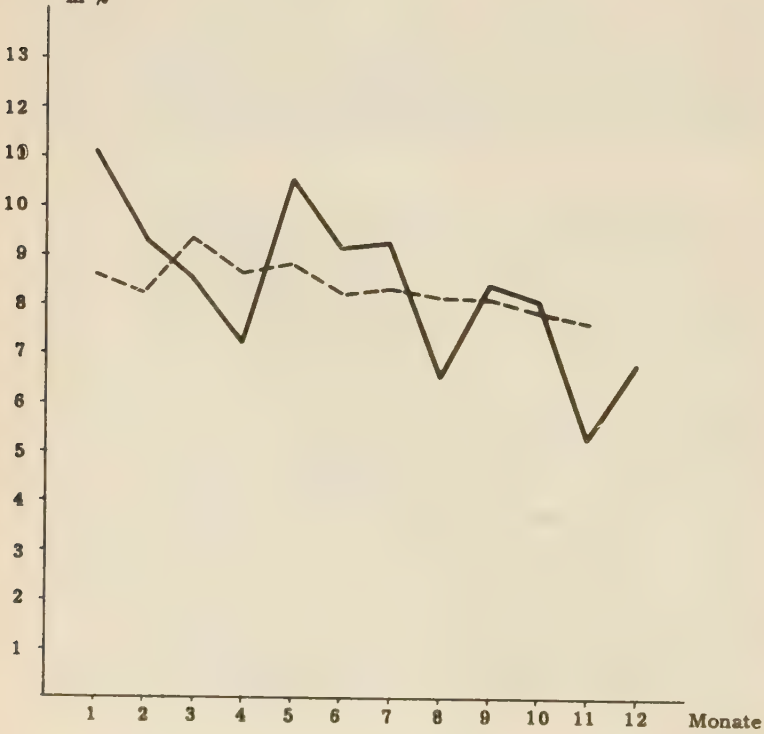
V. AHMT - Kinder lediger Mütter

Die Geburtenzahl lediger Mütter in Bayern beträgt in dem Zeitraum zwischen 1959 und 1966 $n = 112\ 844$. Dies entspricht einem prozentualen Anteil an der Gesamtgeburtenzahl ($n=1450983$) von 7,78%. Verheiratete Mütter ($n = 1\ 338\ 139$) haben 16 635 tote Kinder geboren, was einem Anteil von 1,25% gleichkommt. Die unverheirateten Mütter hatten in der o. a. Zeit 2011 Tot-

Nr. 12a

VERTEILUNG DER GEBURTEN
AUF DIE EINZELNEN MONATE.

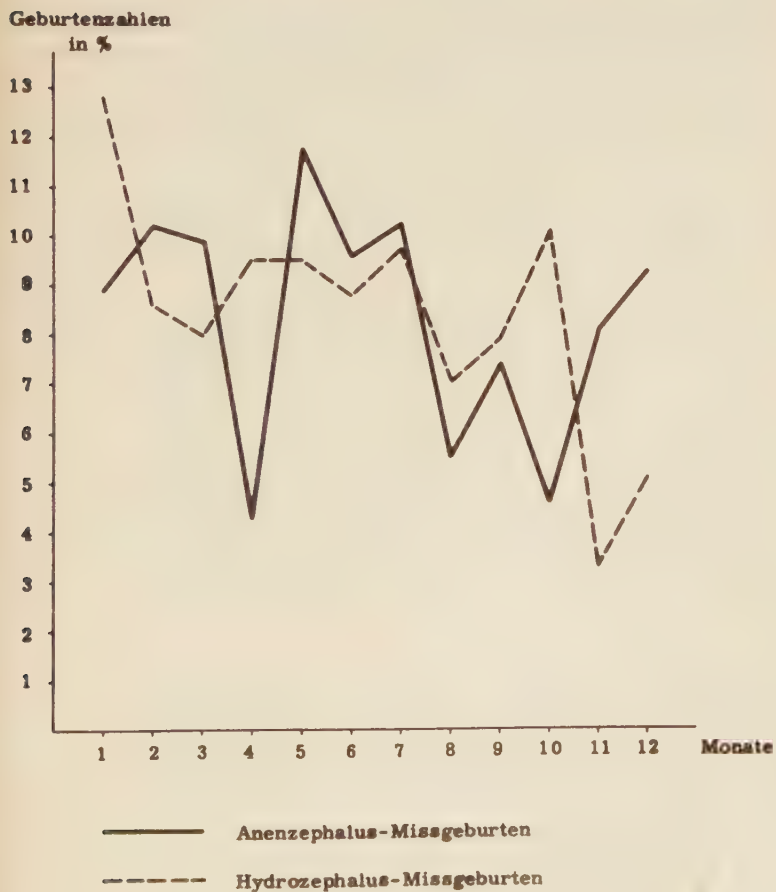
Geburtenzahlen
in %



— AHMT-Missbildungen
- - - Gesamtgeburten

Nr. 12b

VERTEILUNG DER HÄUFIGSTEN MISSBILDUNGSFORMEN
AUF DIE EINZELNEN MONATE



geburt, was einem Prozentanteil von 1,78% entspricht. Dieser Unterschied ist nicht signifikant. Bei einem χ^2 -Wert von 40,25 haben ledige Mütter mit mehr als 99,9% Wahrscheinlichkeit häufiger Totgeburten als verheiratete.

Auch hinsichtlich der Säuglingssterblichkeit im ersten Lebensjahr kommt man zu einem bemerkenswerten Ergebnis. Die Sterblichkeit der unter einem Jahr alten ehelichen Kinder beträgt 2,83%, bei unehelichen Kindern dagegen liegt sie bei 5,09%. Mit mehr als 99,9% Wahrscheinlichkeit läßt sich bei einem χ^2 -Wert von 1824 feststellen, daß uneheliche Kinder im ersten Lebensjahr öfter sterben als ehelich geborene. Als Grund dafür kann man vielleicht die mangelnde Pflege anführen, aber zusammen mit der großen Totgeburtenzahl sollte man doch an mögliche Folgen von Abtreibungsversuchen denken.

Die unehelichen AHMT - Mißbildungen ($n = 45$) bilden einen prozentualen Anteil von 5,33%, wenn man sie auf die Gesamt-AHMT - Geburten ($n = 845$) in Bayern von 1959 - 1966 bezieht. Bei einem χ^2 -Wert von 7,19 hat das Ledigsein mit 99% Wahrscheinlichkeit einen Einfluß auf die Entstehung von AHMT - Mißbildungen. Das Ledigsein und damit verbundene eventuelle Fruchtschädigungen haben also wahrscheinlich doch einen Einfluß auf die Entstehung von AHMT - mißbildeten Kindern. Mit völliger Sicherheit jedoch kann man dies nicht behaupten.

VI. Die Totgeburten

Zur verständlicheren Diskussion der Zahl der Totgeborenen ($n = 291$) unter den AHMT - Mißbildeten ($n = 845$), sei zum Vergleich die Anzahl der Totgeburten ($n = 18\ 646$) unter den Gesamtgeburten ($n = 1\ 450\ 983$) angeführt. Die Tabelle Nr. 13 weist die prozentuale Beteiligung der Totgeborenen an AHMT - Geburten und an den Gesamtgeburten aus.

Bei einem χ^2 -Wert von 7124,2 haben die AHMT - Mißbildungen einen Einfluß auf die Totgeburten. Mit Hilfe des Signifikanzverfahrens ist eine Wahrscheinlichkeit von 99,9% gegeben, daß ein statistisch gesicherter Unterschied zwischen der Anzahl der totgeborenen Mißbildungsträger und

Nr. 13

	Anzahl	Totgeburten	Totgeb. in %
AHMT-Mißb.	845	291	34,44
Gesamtgeb.	1 450 983	18 646	1,29

der Zahl der Totgeborenen unter den Gesamtgeburten besteht. Es ist nämlich zu bedenken, daß vor allem die Anenzephalen durch ihre mißbildungsbedingte Sterblichkeit die Totgeburtenzahlen fast gleichlaufend mit ihrem Auftreten erhöhen.

VII. Begleitmißbildungen

Bei 372 Kindern, die zwischen 1959 und 1966 mit einer AHMT - Mißbildung geboren wurden, sind nach den Meldungen Begleitmißbildungen festgestellt worden. Dies entspricht einem Anteil von 44,02%.

Nr. 14 ~

Begleitmißbildungen

	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965	1966	gesamt
1. Dorsale Spaltbildungen (Spina bifida, Rachischisis)	21	12	9	26	21	17	7	13	126
2. Amelie, Peramelie., Mikromelie, Adaktylie, Phokomelie	-	3	-	7	6	5	3	2	26
3. Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten	2	3	-	6	4	3	3	3	24
4. Klumpfüße, Klump- hände, Hakenfüße	2	-	1	2	4	4	1	2	16
5. Anophthalmie, Ex- ophthalmie, Monoph- thalmie	1	-	-	3	-	-	5	-	9
6. Ventrale Spaltbil- dungen (Thorakos- chisis, Nabelschnur- bruch, Aszites)	-	1	1	1	2	3	-	1	9
7. Enzephalozele	3	-	-	-	3	2	-	1	9
8. Aplasie, Hypoplasie, Epispadie, Hypospadie, Atresie d. Harnröhre	1	-	1	1	1	2	-	-	6
9. Hydrops	3	-	-	-	-	2	-	1	6
10. Zwergwuchs, Chondro- dystrophie	1	1	-	-	-	1	1	-	4
11. Osteogenesis imper- fekta	1	-	-	1	-	-	1	-	3
12. Polydaktylie	1	-	-	-	1	-	1	-	3
13. Herz- und Gefäß- mißbildungen	-	1	-	-	1	-	-	1	3
14. Atresien (Analatresie)-	-	-	-	-	-	1	1	-	2
15. Multiple Mißbildungen	26	12	5	18	13	26	12	14	126
Zahl der Mißbildungen	62	33	17	65	56	66	35	38	372

VIII. Blutsverwandtschaft

In einem Falle einer Hydrozephalie waren die Großmütter der Eltern des mißgebildeten Kindes Schwestern und einmal waren die Eltern eines mit einem Anenzephalus behafteten Kindes Stiefgeschwister. Dabei ist zu bemerken, daß aus der Meldung nicht hervorgeht, ob Mann und Frau ein Elternteil gemeinsam hatten, oder ob sie lediglich angeheiratete Kinder waren.

IX. Die Zwillingsgeburten

In Bayern kam zwischen 1959 und 1966 auf jede 45. Geburt eine Mehrlingsgeburt, was also einem Verhältnis von 45 : 1 entspricht. Von den 845 AHMT-Mißbildeten waren 17 Zwillingskinder, d. i. ein Verhältnis von 49 : 1. In einem Fall einer Zwillingsgeburt wiesen beide Paarlinge (männlich) einen Hydrozephalus auf. In den übrigen Fällen waren jeweils die anderen Kinder ohne Mißbildungen. Bei einem Zwillingspaar sollen Hinweise auf Eineiigkeit vorgelegen haben, aber auch hier war nur ein Kind mißbildet. 10 Zwillinge waren männlichen, 6 weiblichen Geschlechts. 7 männliche und alle 6 weiblichen Zwillinge sind gestorben. Bei dem einen Zwillingsgeschwisterpaar starb der mißbildete weibliche Paarling noch am Tag seiner Geburt.

X. Die jeweilige Anzahl der vier Schädelmißbildungen

Bedauerlicherweise läßt sich die Zahl der verschiedenen AHMT - Fälle nicht exakt feststellen, da die Diagnose in den Erhebungsbögen in manchen Fällen mit unsicheren Attributen versehen war, wie "Verdacht auf", oder "vielleicht" andererseits bei wenigen Fällen 2 Meldungen mit verschiedenen Diagnosen in der Art, daß auf der einen ein Symptomenkomplex angegeben war, bei dem in der anderen die hier interessierende Mißbildung nicht angegeben wurde. Die als "Akranius" diagnostizierten Fälle, wurden der Anenzephalie

zugezählt, da nach F. BICHNER (4) mit dem Offenbleiben der Neuralrinne regelmäßig eine mangelhafte Schließung und Entwicklung der normalerweise überlagernden Skeletteile verbunden ist. In anderen Beschreibungen werden die Akranie und die Anenzephalie nicht selten als voneinander unabhängige Mißbildungen dargestellt. Bei der Diagnose "Turrizephalie" ließ sich aus den Meldungen nicht entnehmen, ob ein primärer Turrizephalus oder das Crouzon- oder Apert-Syndrom vorliegt. So mag mitunter eine dieser Krankheiten unter die Turrizephalie eingereiht worden sein, was aber insofern nicht die Zahl der Turrizephalen fälscht, als auch dabei Turrizephalie vorliegt.

Bei der Hydro- und Mikrozephalie können durch unterlassene genaue Messungen der Schädelausmaße sich kleine Fehler eingeschlichen haben.

Die Tabelle Nr. 15 zeigt eine Aufteilung des Untersuchungsgutes auf die einzelnen Mißbildungsarten und nach dem Geschlecht der Betroffenen. Anonymi (n = 76) sind hier nicht aufgeführt.

Nr. 15

Mißbildungsform	männl.	%	weibl.	%	gesamt	%
Hydrozephalus	197	25,62	228	29,65	425	55,27
Anenzephalus	104	13,52	176	22,88	280	36,4
Mikrozephalus	21	2,73	35	4,56	56	7,29
Turrizephalus	6	0,78	2	0,26	8	1,04
	328	42,65	441	57,35	769	100,00

Die prozentuale Aufgliederung der AHMT - Mißbildungen bezüglich der 328 männlichen und der 441 weiblichen Mißbildeten stellt Tabelle Nr. 16 dar.

Nr. 16

Mißbildungsform	männlich	%	weiblich	%
Hydrozephalus	197	60,06	228	51,7
Anenzephalus	104	31,71	176	39,91
Mikrozephalus	21	6,4	35	7,94
Turrizephalus	6	1,83	2	0,45
	328	100,00	441	100,00
=====				

Bei der Betrachtung der Tabellen Nr. 15 und Nr. 16 ist die große Zahl der Hydrozephalie auffallend. Dabei ist die Zahl der weiblichen Betroffenen größer als die der männlichen. In der Häufigkeit als nächste folgt die Mißbildung der Anenzephalie. Auch hier ist wiederum das weibliche Geschlecht häufiger betroffen. Gegenüber diesen beiden Fehlbildungen sind die Mikro- und Turrizephalie relativ selten. Während bei ersterer noch ein deutliches Überwiegen auf weiblicher Seite zu erkennen ist, sind von der Turrizephalie bei den wenigen Fällen dieser Arbeit die männlichen Mißbildeten in der Überzahl. Der Befund über die Häufigkeit der Anenzephalie und der Hydrozephalie deckt sich weitgehend mit den Angaben und Meinungen vieler Autoren.

XI. Möglicher Einfluß erblicher Faktoren

Von den 845 AHMT - Fällen der Jahre 1959 - 1966 ist bei 15 mißbildeten Kindern eine erbliche Ursache nicht auszuschließen, da in der Verwandtschaft der Eltern, aber auch innerhalb der Familie des jeweiligen AHMT - Falles Schädelmißbildungen vorgekommen sind. Eine erbliche Belastung wird angenommen, wenn ein Elternteil oder beide, die nächsten blutsverwandten Angehörigen oder die Geschwister der Mißbildeten eine AHMT- oder eine andere Schädel- oder Gehirnmißbildung aufwiesen.

Es darf aber auch in diesen so klar erscheinenden Fällen die Möglichkeit exogener Noxen nicht übersehen werden. Der prozentuale Anteil der Kinder mit einem Anen-, Hydro-, Mikro- oder Turrizephalus, deren Verwandte ebenfalls Schädelmißbildungsträger sind, beträgt von der Gesamtzahl all unserer AHMT - Fälle 1,77%. Während das Verhältnis des männlichen zum weiblichen Geschlecht, prozentual gesehen, bei den AHMT-mißbildeten Kindern ohne Hinweis auf erbliche Belastung 42,5 : 57,5 beträgt, ändert sich dieses bei den erblich belasteten Fällen in 46,6 : 53,4. Es läßt sich daraus vielleicht mit Vorbehalt ableiten, daß exogene Noxen bei männlichen Feten leichter einen Anen-, Hydro-, Mikro- oder Turrizephalus bedingen als bei weiblichen. Möglicherweise handelt es sich hierbei um ein krankhaftes Gen, welches im y-Chromosom lokalisiert ist und dominantem Erbgang folgt.

Die Tabelle Nr. 17 zeigt die Anzahl der mit einer AHMT - Mißbildung Behafteten, bei denen eine erbliche Belastung möglich ist. Dabei wurde eine Aufteilung nach dem Verwandtschaftsgrad ihrer mit Mißbildungen behafteten Angehörigen getroffen.

Nr. 17

Anzahl der AHMT - Fälle	Verwandte, die mit einer AHMT - Mißbildung behaftet sind
10	Geschwister
1	Mutter
2	Neffen und Nichten der Kindsmutter
2	Neffen und Nichten des Kindsvaters

15

=====

1. Geschwister der AHMT - Mißbildeten

4 Kinder unseres Untersuchungsgutes hatten Geschwister mit einem Hydrozephalus, ein Kind hatte 2 Geschwister, wovon das eine mit einem Anenzephalus und das andere mit einer Spina bifida behaftet war. 2 Kinder hatten anenzephalale Geschwister, ein Kind hatte schon ein Geschwister mit einer Mikrozephalie, bei einem Kind hatte ein Geschwister

eine andere Hirnschädigung, ein Kind hatte 2 Geschwister mit einer Hirnschädigung. Um welche Art der Schädigung es sich dabei handelte, konnte aus den Meldungen nicht entnommen werden.

2. Die Eltern der AHMT - Mißbildeten

Eine Mutter unseres Untersuchungsgutes hatte eine Mikrozephalie, die auch das mißgebildete Kind aufwies. Ansonsten zeigten die Eltern oft andere Mißbildungen wie z. B. Wolfsrachen, Klumpfüße und Hüftgelenksluxationen, die aber wohl nicht als erbliche Belastung für eine AHMT - Mißbildung gewertet werden können.

3. Die Vorfahren der AHMT - Mißbildeten

4 Kinder haben Vorfahren männlichen Geschlechts mit je einer Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, einer Gesichtsmißbildung, außerdem war die Großmutter eines Kindes mit Polydaktylie behaftet.

3 Kinder haben Vorfahren weiblichen Geschlechts mit je einer nicht näher bezeichneten Mißbildung, einem Wolfsrachen und einem "verdrehten Fuß".

Bei zwei Verwandten wurde Spina bifida, einmal "Entwicklungsrückstand", einmal Uranoschisis festgestellt. Ein Kind hatte schon 2 Geschwister mit allgemeinen Mißbildungen. Als erbliche Belastung für eine Anen-, Hydro-, Mikro- oder Turrizephalie kann man diese Mißbildungen nicht werten, doch ist es interessant festzustellen, daß doch bei vielen Fällen schon Mißbildungen in der Familie aufgetreten sind.

4. Besondere Lebensgewohnheiten und geistige Abnormitäten bei den nächsten Angehörigen der AHMT - Mißbildeten

Die Tabelle Nr. 18 gibt eine Zusammenfassung aller abnormen Lebensgewohnheiten und geistigen Minderveranlagungen bzw. Erkrankungen der nächsten Angehörigen einiger AHMT - Fälle, wie sie aus der Anamnese der Mütter bekannt sind. Es kommen hier natürlich nur solche Fälle in Erwähnung, die in den Meldungen angegeben waren. Da in den ersten beiden Jahrgängen unserer Untersuchungsreihe, 1959 und 1960 u.a. nur sehr spärliche Angaben gemacht wurden, kann die folgende Zusammenstellung nur als Anregung gedacht sein, bei der Suche

nach möglichen Teratogenen auch in dieser Richtung zu forschen.

Nr. 18

Verwandtschaftsgrad	Anzahl
Kindsvater Trinker	3
Kindsmutter Trinkerin	1
Kindsvater Trinker, Mutter debil	1
Kindsmutter debil	2
Kindsmutter Lues	1
Schwester der Kindsmutter debil	2
Schwester des Kindsvaters debil	1
Debilität in Verwandtschaft von Kindsvater und Kindsmutter	1
Epilepsie: Schwester der Kindsmutter	1
" Bruder der Kindsmutter	1
" Schwester des Kindsvaters	1
	15

Es ist hier schwer zu entscheiden, inwieweit bei den geistigen Abnormitäten an Erbllichkeit zu denken ist, da nicht bekannt ist, ob es sich um Einzelfälle oder sich mehrende Vorkommen dieser Krankheit handelt oder, ob es gar durch frühkindliche Erkrankung erworbene geistige Abnormitäten sind. Mit ziemlicher Sicherheit läßt sich aber als Tatsache hinstellen, daß alkoholsüchtige Eltern es an der nötigen Sorgfalt während der Gravidität fehlen lassen und, daß Lues oder geistige Erkrankungen durch Infektion oder zwangsläufig geringere Fürsorge ein neues, heranwachsendes Individuum verstärkt exogenen Noxen aussetzen.

XII. Mögliche exogene Noxen und intramaterne Faktoren, welche ebenfalls als solche zu werten sind.

1. Hormonbehandlungen und Erkrankungen, die ebenfalls den frühkindlichen Stoffwechsel beeinflussen.

Die in der Tabelle Nr. 19 angegebenen Zwecke und Indikationen wurden original aus den Meldungen entnommen, da bisweilen nur

allgemeine Angaben gemacht wurden.

Nr. 19

Anzahl	Medikation und Zweck
1	Spritzen wegen Zyklusirregulation
3	Spritzen gegen Abortus
2	Hormonpräparat gegen Abortus
2	Behandlung mit Ovibion
7	Prolutonbehandlung vor der Gravidität
1	Behandlung mit Thybon während der Gravidität
2	Behandlung mit Duogynon - Tropfen
1	Injektion mit Duogynon zu Beginn der Grav.
1	Behandlung mit corpus-luteum-Hormon zu Beginn der Grav.
1	Behandlung mit Cortison
1	Patientin nahm bis 1/4 Jahr vor Grav. Antibabypillen
1	Hormonbehandlung wegen Infantilismus des Uterus
2	Mütter an Diabetes erkrankt
1	Mutter Adipositas
10	Hyperthyreosen

36

Insgesamt sind es 23 Mütter, die kurz vor oder während der Gravidität einer Hormonbehandlung unterstellt waren und 13 Patientinnen, deren hormoneller Haushalt während der Gravidität krankhaft war. Von der Gesamtzahl unserer untersuchten Fälle sind dies 4,2%.

Die Tabelle Nr. 19 demonstriert, bei wievielen Müttern während der Gravidität eine Hormonbehandlung durchgeführt wurde. In den meisten Fällen sollte diese Medikation wohl eine positive Beeinflussung der bestehenden Schwangerschaft bezwecken, in einigen wenigen Fällen sollte sie wohl den Aufbau einer funktionstüchtigen Dezidua bewirken, wurde also vor der Gravidität durchgeführt. Daß eine Cortisonbehandlung bzw. ein Überangebot des NNR - Hormons eine fetale Schädigung hervorrufen kann, wurde schon erwogen. Wegen des Wirkungsmechanismus der Antibabypillen wurde eine regelmäßige

Einnahme von ihnen mit in diese Aufstellung aufgenommen.

Es wurde ebenfalls schon in einem früheren Kapitel in Erwägung gezogen, auf welche Weise der mütterliche Diabetes als eine mögliche Ursache für eine Fehlbildung in Frage kommt, Ähnliches kann für die aufgeführte Adipositas gelten, wenn sie hormonell verursacht ist, sowie in jedem Fall von Hyperthyreose.

2. Aktinische Reize als evtl. exogene Noxen

- a. Eine Mutter war als Zahnarzthelferin häufig Röntgenstrahlen ausgesetzt.
- b. Eine Mutter hatte als Krankenschwester 4 Jahre lang mit Radium-behandelten Patienten zu tun.
- c. Eine Mutter erhielt während der Gravidität 30 Kurzwellenbestrahlungen am Rücken.

3. Medikamente, während der Gravidität eingenommen, als mögliche exogene Noxe.

- 2 Mütter nahmen Contergan forte, pro Abend 2 Stück, ca. bis zum 6. Graviditätsmonat.
- 1 Mutter hat während der Schwangerschaft etwa 50 Evioltabletten eingenommen.
- 1 Mutter bekam während der Gravidität Vitamin-A-Tabletten und Vitamin-B-Injektionen.
- 6 Mütter hatten während der Schwangerschaft an der Polio - Schluckimpfung teilgenommen.

4. Chemische Substanzen

In zwei Fällen kamen die Mütter mißbildeter Kinder mit Nitroverbindungen in Kontakt, eine Mutter gab an, beruflich mit einem stark riechenden Klebstoff in Berührung zu kommen, eine Mutter arbeitete in den ersten 4 Schwangerschaftsmonaten mit Terokal-Reinigungsmittel, eine Mutter hatte Umgang mit einem Hopfenspritzmittel. 2 Mütter hatten als Friseurinnen ständig mit starken Essenzen und Haarfärbemitteln zu tun, in einem Fall hatte die Mutter des mißbildeten Kindes bis zum 5. Schwangerschaftsmonat mit einem starken Lösungsmittel "TRI" zu tun und eine Mutter arbeitete als Lackiererin in einer Möbelfabrik bis zum 3. Monat.

5. Frauenkrankheiten.

- 2 Eierstockentzündungen 2 Jahre vor der Gravidität
- 3 Eierstockentzündungen kurz vor der Gravidität
- 1 Eierstockentzündung 1 Jahr vor Partus
- 8 Adnexitis
- 3 Myome
- 1 Unterleibsentzündung 1 Jahr vor Partus
- 1 Tubenentzündung während der Schwangerschaft
- 1 Ovarialinsuffizienz
- 2 Vaginitis
- 1 Cyste an der Scheide, operative Entfernung im 4. Monat
in Narkose
- 3 Ovarialzysten, davon einmal operative Entfernung im
6. Monat

Es fanden sich 26 Mütter unter den AHMT - Geburten. Demnach lag bei 3,05% der Mütter unseres Untersuchungsgutes während der Schwangerschaft oder kurz zuvor eine Unterleibserkrankung vor.

6. Blutungen während der Gravidität.

69 Mütter von mißgebildeten Kindern gaben an, daß sie während der Schwangerschaft mehr oder weniger starke und länger-dauernde Blutungen hatten. Diese waren also bei 8,16% der Mütter mit AHMT - Mißgeburten aufgetreten.

7. Schwere Arbeit im ersten Trimenon.

- a. 20 Mütter gaben an, daß sie schwere Landarbeit zu verrichten hatten, d. i. ein prozentualer Anteil von 2,36%.
- b. 21 Mütter gaben andere schwere körperliche Arbeit während der Schwangerschaft an, welche mit schwerem Heben, häufigem Bücken o.ä. verbunden war, dies entspricht einem prozentualen Anteil von 2,5%.

8. Hydramnion, Plazentaabnormitäten, Nabelschnurverschlingungen.

In 52 Fällen wurde in den Meldungen ein Hydramnion vermerkt und 60mal eine Plazentaabnormität angegeben. Darunter wurden Besonderheiten wie Kalkinfarkte, marginale Nabelschnurinser-tionen oder auffallend kleine Plazenten zusammengefaßt. In

11 Fällen waren als Besonderheiten Nabelschnurverschlingungen des Halses und der Extremitäten vermerkt.

9. Toxoplasmose.

Insgesamt wurden lediglich 2 Toxoplasmosefälle in allen untersuchten Meldungen gefunden.

D) Zusammenfassung

1. Von den seit dem 1. Januar 1959 in Bayern registrierten Fällen einer angeborenen Mißbildung konnten bis zum 31. Dezember 1966 für die sieben bayerischen Regierungsbezirke 845 Fälle eines Anen-, Hydro-, Mikro- und Turrizephalus ermittelt werden. Davon treffen 328 Fälle auf das männliche, 441 Fälle auf das weibliche Geschlecht und 76 Fälle sind ohne Angabe einer Geschlechtszugehörigkeit. Das prozentuale Verhältnis beträgt demnach männlich : weiblich : anonymus 38,8 : 52,2 : 9. An dieser Stelle ist das prozentuale Verhältnis aller männlichen zu allen weiblichen Neugeborenen in obigem Zeitraum interessant. Es lautet nämlich männlich : weiblich 51,41 : 48,58. Das Jahr 1962 zeigt ein Maximum an AHMT - Vorkommen. Eigenartigerweise zeigt sich dennoch ein Überwiegen weiblicher AHMT - Fälle, obwohl in allen Jahrgängen die Geburtenzahl der männlichen Neugeborenen größer ist als die der weiblichen. Die Geschlechtsverteilung bleibt innerhalb der einzelnen Jahrgänge prozentual in etwa gleich. Der AHMT - Anteil beträgt 0,6 auf 1000 Neugeborene.
2. Die Oberpfalz steht mit 0,79 AHMT - Geburten auf 1000 Gesamtgeborene an der Spitze aller bayerischen Regierungsbezirke, wogegen Unterfranken mit einem Verhältnis von 0,4 : 1000 an letzter Stelle steht. Im ersten Lebensjahr weist die Säuglingssterblichkeit in den einzelnen Regierungsbezirken eine gewisse Ähnlichkeit in der Häufigkeit mit der der AHMT - Mißbildungen auf. Die Oberpfalz zeigt neben der größten Mißbildungsrate auch die größte Säuglingssterblichkeit mit 34,7% und Unterfranken steht wiederum an letzter Stelle mit 28%.
3. Das Gebäralter der Mütter aller AHMT - Mißbildeten der Jahre 1959 - 1966 (n = 845) in Bayern wurde nach Altersklassen unterteilt und in Beziehung zu den ihnen jeweils zukommenden AHMT - Geburten gesetzt. Daraus läßt sich mit großer Wahrscheinlichkeit ableiten, daß AHMT - Mißgebur-

ten in der Altersgruppe der bis 21 Jährigen, aber auch bei über 35jährigen Müttern vermehrt vorkommen. Dagegen deutet die relativ geringe Beteiligung der 25 - 35jährigen Mütter an AHMT - Mißgeburten die wahrscheinliche Prosperität eben dieses Gebäralters an.

Die Geburtenfolge scheint sich so auszuwirken, daß Erstgeborene am häufigsten von allen weiteren Kindern mit einer AHMT - Mißbildung behaftet sind. Ab dem 6. Kind verlagert sich diese neutrale Verteilung wieder zu Ungunsten der 6. bis n-ten Kinder. Eine Erklärungsmöglichkeit für diese Erscheinung wäre die, daß Eltern eines mißbildeten Erstgeborenen vielleicht aus Angst nochmals ein mißbildetes Kind zu bekommen die Geburt weiterer Kinder nicht wünschen.

Die Geburtenfolge scheint einen Einfluß auf die Entstehung von AHMT - Mißbildungen zu haben. Nach der Signifikanzrechnung mit Hilfe des - Verfahrens läßt sich mit 95% Wahrscheinlichkeit die statistisch gesicherte Aussage machen, daß Schädelmißbildungen in Bezug auf die Geburtenreihenfolge kein Spiel des Zufalles sein können.

4. Für alle Jahrgänge 1959 - 1966 ergibt sich für den Monat Januar ein Maximum an AHMT - Geburten. In den folgenden Monaten ist die Häufigkeitstendenz fallend, erreicht aber im Mai einen 2. Höhepunkt. Von Juli an nimmt die monatliche Häufigkeit un stetig wieder ab. Für das gehäufte Vorkommen von AHMT - Mißbildungen im Januar läßt sich als Empfängnismonat der geschädigten Individuen der Monat Mai, für das 2. Maximum in den Monaten Mai bis Juli lassen sich als Empfängnismonate August, September und Oktober ermitteln. Die teratogenetisch wichtigste Zeit lag also für den Januargipfel in den heißen Monaten Mai bis etwa August. Für das 2. AHMT - Maximum läßt sich als Teratogen kein "heliogener Einfluß" (SALLER (39)) bestätigen.
5. Die ledigen Mütter haben einen Anteil von 5,33% an den AHMT - Mißgeburten, ihr Anteil an den Normalgeborenen beträgt 2,45% und in der Gesamtbevölkerung beträgt ihr Anteil 7,78%. Mit 99,9% Wahrscheinlichkeit hat das Le-

digsein einen Einfluß auf die Entstehung von AHMT - Mißbildungen, als mögliche Folge von Abtreibungsversuchen (R"BSAAMEN (37)).

6. Die Zahl der Totgeburten bei Kindern mit einer AHMT - Mißbildung beträgt 34,4% von den Zahl aller AHMT - Geburten (n = 845). Dagegen beträgt der Anteil aller Totgeborener an der Gesamtgeburtenzahl nur 1,29%. Dieser große Unterschied findet in seinem Ausmaß eine Milderung, wenn man bedenkt, daß die Anenzephalie als Letalfaktor betrachtet werden kann.
7. 372 von den 845 zwischen 1959 und 1966 geborenen AHMT - Mißbildungen weisen eine Begleitmißbildung auf. Dies entspricht einem Anteil von 44,02%.
8. In einem Falle einer Hydrozephalie waren die Eltern Verwandte, nämlich Cousin und Cousine.
9. In Bayern kam im Zeitraum 1959 - 1966 auf jede 45. Geburt eine Mehrlingsgeburt. Bei den AHMT - Geburten beträgt die Zwillingsbeteiligung 49 : 1.
10. Die Aufteilung des Untersuchungsgutes nach einzelnen Mißbildungstypen zeigt ein deutliches Überwiegen der Hydrozephalie über die Anen-, Mikro- und Turrizephalie. Das prozentuale Verhältnis dieser vier Mißbildungsarten zueinander beträgt 55,27 : 36,4 : 7,29 : 1,04.
11. Von den 845 AHMT - Fällen der Jahre 1959 - 1966 ist bei 15 mißbildeten Kindern eine erbliche Ursache nicht auszuschließen. Während das prozentuale Verhältnis des männlichen zum weiblichen Geschlecht, der mit einer Anen-, Hydro-, Mikro- oder Turrizephalie behafteten Kinder ohne Hinweis auf erbliche Belastung 42,2 : 57,5 beträgt, ändert sich dieses bei den erblich belasteten AHMT - Fällen in 46,6 : 53,4.
9 Kinder mit einer AHMT - Mißbildung hatten einen Bruder oder eine Schwester, ein Kind hatte 2 Geschwister, die

mit einer Schädelmißbildung behaftet waren. Es läßt sich feststellen, daß Kinder unseres Untersuchungsgutes bisweilen in ihrer nächsten Verwandtschaft Mißbildungsfälle haben, deren Krankheit den Schädel, das Gesicht oder andere Organe betroffen hat.

12. Inwieweit besondere Lebensgewohnheiten oder geistige Defekte der Eltern oder naher Verwandter ursächlich als teratogen in Frage kommen, läßt sich aus den 15 dazu registrierten Fällen nicht sicherstellen.
13. Bei 36 Kindern konnte aus den Meldungen eine Hormonbehandlung der Mutter kurz vor oder während der Schwangerschaft sowie Störungen des mütterlichen Hormonhaushaltes entnommen werden.
Lediglich 2 Mütter gaben an, einer größeren Strahlenbelastung aus beruflichen Gründen ausgesetzt gewesen zu sein.
14. Wohl bedingt durch die Veröffentlichungen der Presse über die teratogene Wirkung des Contergans auf ihr Kind, haben danach sicher nicht mehr sehr viele Mütter dieses Präparat eingenommen. Daher erklärt sich wahrscheinlich, daß nur 2 Mütter in unserem Untersuchungsgut der Jahre 1959 - 1966 die Einnahme von Contergan angaben.
9 Mütter arbeiteten während der Schwangerschaft mit chemischen Substanzen wie Nitroverbindungen und dgl. oder mit einem Pflanzenschutzmittel.
15. 26 Mütter von AHMT - Kindern litten kurze Zeit vor oder während der Gravidität an Frauenkrankheiten.
69 Mütter gaben an, daß sie während der Schwangerschaft mehr oder weniger starke und längerdauernde Blutungen hatten, d.i. 8,16%.
16. 4,86% aller Mütter mit AHMT - Geburten hatten während der Gravidität schwere körperliche Arbeit zu verrichten.
52mal ließ sich aus den Meldungen ein Hydramnion feststellen, 60mal eine Plazentaabnormität und in 11 Fällen Nabelschnurverschlingung. Die Toxoplasmose war mit nur zweimaligem Vorkommen vertreten.

E) Literaturverzeichnis

1. BAERTSCH, U. Unsere heutigen Kenntnisse über das Rubeolenvirus und die Embryopathia rubeolica
S. Karger, Basel, New York 1966
2. BAMATTER, F. Die Klinik der Mißbildungen und Mißbildungs-
krankheiten
Med. Klin. 20, 880, 1958
3. BOENIG-BERTOLINI Leitfaden der Entwicklungsgeschichte
des Menschen
Georg Thieme, Leipzig, 1960
4. BÜCHNER, F. Die Bedeutung peristatischer Faktoren
für die Mißbildungen und Mißbildungs-
krankheiten
Med. Klin. 20, 878, 1958
- BÜCHNER, F. Allgemeine Pathologie, 3. Aufl.
Urban und Schwarzenberg, München, Ber-
lin 1959
5. BÜRGER, M. Pathologische Physiologie, 6. Aufl.
VEB Georg Thieme, Leipzig 1958
6. DEGENHARDT, K. H. Humangenetik, ein kurzes Handbuch in
5 Bänden
Gg. Thieme, Stuttgart, 1964, herausgeg.
von Prof. Dr. P. E. Becker
7. DORLAND, W. A. Die Röntgenstrahlen in der Embryo-
logie und Geburtshilfe Bd. 3
herausgeg. W. Lahm, Kempten, 1928
8. DUSPIVA, F. Biochemie des Wachstums und der Dif-
ferenzierung
Hdb. Allg. Path. VI, 1, 307, 1955
9. DYBAN, A. Grundriß der pathologischen Embryo-
logie des Menschen
Verlag Fischer, Jena 1962
10. ECKHARDT H.-OSTERTAG B. Körperliche Erbkrankheiten. Ihre Patho-
logie und Differentialdiagnose
J.A. Barth-Verlag, Leipzig 1940
11. FALLER-THÜRLIMANN Stat. Bearb. von Ohrform und Ohrmaßen
bei Anenzephalen
Zeitschr. f. Anatomie und Entwicklungs-
geschichte 124, 360, 1965
12. FANCONI-WALLGREN Lehrbuch der Pädiatrie, 7. Aufl.
Verl. Schwabe & Co, Basel, Stuttg. 1963

13. FERNER, H. Entwicklungsgeschichte des Menschen
Ernst Reinhardt-Verlag, München-
Basel 1959
14. GASSLER, A. Birth injury as a cause of non here-
ditary tower head
Dtsch. Gesundh. 16, Februar 1961
15. GOERTTLER, Kl. Humangenetik, ein kurzes Handbuch in
5 Bänden
Gg. Thieme, Stuttgart, 1964
16. GROSSER, O. Grundriß der Entwicklungsgeschichte
des Menschen, 6. Aufl. bearb. v. R.
Ortmann
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-
New York 1966
17. GÜNTHER, H. Über konst. Varianten der Schädelform
und ihre klinische Bedeutung mit bes.
Berücksichtigung des Turmschädels
Virch. Arch. Bd. 278, 1930
- GÜNTHER, H. Der Turmschädel als Konstitutionsano-
malie und als klinisches Symptom -
Ergebnisse der Inneren Medizin und
Kinderheilkunde
Virch. Arch. Bd. 40, 1931
18. HAASE, L. Diss. über das Syndrom der Akroke-
phalosyndaktylie
Wehrpatholog. Institut
19. HANHART, E. Über einfache Rezessivität bei Mikro-
cephalia vera, spuria und combinata
und das herdweise Vorkommen der Mikro-
cephalia vera in Schweizer Isolaten.
Acta Geneticae Medicae et Gemellolo-
gicae Roma 7 (4), 1958
20. HARBECK, K. Beobachtung einer nichtfamiliären, vol-
ausgebildeten kranio-digito-facialen
Anomalie; Kombination der Syndrome
Crouzon und Apert.
Mon. Schrift f. Kinderheilk. 107 (4), 1955
21. HEILMEYER, L. Lehrbuch der Inneren Medizin
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-
Heidelberg 1955
22. HEPPNER, F.-LECHNER, H.-JENKNER, F.L. Der toxische Hydrozephalus,
seine Pathogenese und klinische Be-
deutung
Wien. Klin. Wschr. 67 (6), 1955

23. KEHRER, H. E. Der Hydrozephalus internus und externus. Seine klinische Diagnose und Therapie
S. Karger, Basel, New York, 1955
24. KLEBANOW, D.-HEGENAUER, H. Zur Frage der kausalen Genese von angeborenen Mißbildungen
Med. Klinik 45, 1198 1950
25. KNÖRR, K. Der Einfluß von Blutungen in der Frühschwangerschaft auf die Entwicklung der Frucht und das Auftreten von Mißbildungen
Med. Klinik 20, 881 1958
26. KRAUS-RUPPERT Zur Frage ererbter dienzephaler Störungen; infantiler Eunuchoidismus sowie Mikrozephalie bei rezessivem Erbgang
Zeitschr. f. menschl. Vererb. und Konst.-Lehre 34 (4)
27. KRONE, H. Klinische Untersuchungen zur Ätiologie der Mißbildungen
Dtsch. Med. Wschr. 88, 567, 1963
28. KÜHN, A. Grundriß der Vererbungslehre
Verlag Quelle u. Meyer, Heidelberg 1950
29. LEIBER-OLBRICH Klinisches Wörterbuch der Syndrome
Urban u. Schwarzenberg, München-Berlin, 1963
30. LEWIN, V. L. Zur Frage der unterschiedlichen Verletzbarkeit der Gewebe bei Weibchen und Männchen. Versuche mit weißen Mäusen.
Ber. d. Akad. d. Wiss. d. UdSSR 66,4 1949
31. LENZ, W. Die Abhängigkeit der Mißbildungen vom Alter der Eltern.
Med. Klinik 20, 881, 1958
32. NACHTSHEIM, H. Bedeutung genetischer Faktoren für die Mißbildung und Mißbildungskrankheiten
Med. Klinik 20, 879, 1959

NACHTSHEIM, H. Häufigkeit und Verbreitung krankhafter Gene in menschl. Populationen; Die Wirkung der Mutationsrate.
Münchn. Med. Wschr. 97 (6), 1955
33. OLIM, C. B.-TURNER, H. B. Anencephaly in fetuses of mother with teratology of Fallot; normal infant following Blalock operation.
J. Amer. Ass. 149, 932, 1952

34. PETER-ZANUCK Funktionelle Embryologie der Wirbeltiere.
J.A. Barth-Verlag, Leipzig, 1957
35. PLETSCHER, A. Medikamente und Teratogenese
Schweiz. Med. Wschr. 95, 1965
36. PSCHYREMBEL, W. Klinisches Wörterbuch
Verlag Walter de Gruyter & Co., Berlin 1964
37. RÜBSAAMEN, H. Zur formalen und kausalen Genese der Mißbildungen, bes. des Kopfes.
Verlag Gg. Thieme, Stuttgart, 1958
38. RUSSELL, D. Observations on the pathology of the hydrocephalus.
Med. Res. Council, London, 1949
39. SALLER, K. Die Übertragung des Erbgutes und die Prägnbarkeit der Gene.
Münchn. Med. Mon. Schrift 10, 73 1956
- SALLER, K. Über die Häufigkeit von Mißbildungen in Bayern. 3. Mitt.
Münchn. Med. Wschr. 107, 1965
40. SCHÖNENBERG, H. Zur Pathogenese des Turmschädels, der Dysostosis craniofacialis sowie der Akrocephalosyndaktylie.
Zschr. Kinderheilk., 79 (4), 1957
41. SCHUBERT-PICKHAN Erbschädigungen
Gg. Thieme, Leipzig, 1938
42. SCHWALBE, E. Allg. Mißbildungen (Teratologie)
G. Fischer, Jena, 1906
43. STARCK, D. Über experimentelle Entwicklungsgeschichte, ihre Wege und Ziele.
Vortrag 7.12.1946 in der Senckenbergischen Naturforschenden Gesellschaft, Frankfurt/Main
- STARCK, D. Embryologie, ein Lehrbuch auf allg. biologischer Grundlage, 2. Neubearb. Auflage
Gg. Thieme, Stuttgart, 1965
44. TIMM, G. Über Anophthalmie und Mikrophthalmie bei Anenzephalie.
Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 137, 1960
45. TÖNDURY, G. Embryopathien
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1962

46. TRIFONOVA, A. N. Die kritischen Perioden der embryonalen Entwicklung. Erfolge der modernen Biologie.
Arch. d. Biolog. Wiss. 28, 1 1949
47. UHLIG, H. Beitrag 2. Entst. der Mikrozephalie
Kinderärztl. Praxis, 27, Okt. 1959
48. VOGT, A. Dyskephalie (Dysostosis craniofacialis, Maladie de Crouzon 1912) und eine neuartige Kombination dieser Krankheit mit Syndaktylie der 4 Extremitäten (Dyskephalosyndaktylie).
Mbl. Augenheilk. 90, 441, 1933
49. WIEDEMANN, H. Derzeitiges Wissen über Exogenese von Mißbildungen im Sinne von Embryopathien beim Menschen.
Med. Welt Nr. 24 Juni, 1962
50. WOLF, V. Dezmalne Dizostoze
Ljubljana 1964
51. WRETE-ALMQUIST-WIKSELL Die kongenitalen Mißbildungen. Ihre Ursache und Prophylaxe.
Stockholm, 1955

Es sei mir gestattet, dem Direktor des Anthropologischen
Instituts der Universität München, Herrn Prof. Dr. Dr.
Karl S a l l e r für die Überlassung des Themas und die
aufmerksame Beratung ergebenst zu danken.

L e b e n s l a u f

Am 25. August 1937 wurde ich als fünftes Kind des Schneidermeisters Josef Brummer und seiner Ehefrau Mathilde, geb. Klarmann, in Dillingen/Donau geboren. Nach der sechsten Klasse Volksschule trat ich im September 1949 in das Humanistische Gymnasium in Dillingen über. Im Juni 1958 legte ich am Deutschen Gymnasium in Lauingen/Donau die Reifeprüfung ab. Nach Ableistung des einjährigen Grundwehrdienstes in Niederlahnstein begann ich im Wintersemester 1959/60 an der Universität in Freiburg mit dem Studium der Zahnheilkunde, das ich am 23. Juli 1965 mit dem Staatsexamen beendete. Von September 1965 bis April 1968 war ich als Assistenz-Zahnarzt tätig. Am 13. Mai 1968 ließ ich mich in Günzburg/Donau in eigener Praxis als Zahnarzt nieder.

